

Aus der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Johannes Gutenberg Universität Mainz  
(Leiter: Prof. Dr. H.P. Wolff)

**DIE WIRKUNG VON DIAZEPAM  
AUF DEN UNTEREN ÖSOPHAGUSSPHINKTER  
DES MENSCHEN.  
EINE DOPPELBLIND - CROSSOVER STUDIE.**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin  
der Johannes Gutenberg Universität in Mainz  
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von

Heinz Alpers  
aus Bad Dürkheim

Mainz 1979





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41552622\\_0004](https://archive.org/details/IA41552622_0004)



Von der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
Der Johannes Gutenberg Universität Mainz  
(Leiter: Prof. Dr. H.-F. Wied)

MEINEN ELTERN GEWIDMET DIAZEPAM

AUF DEN UNTEREN OESOPHAGOSPHINKTER  
DES MENSCHEN  
EINE DOPPELBLIND-CROSSOVER STUDIE

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin  
der Johannes Gutenberg Universität in Mainz  
von  
Medizinischen Fakultät vorgelegt

Hans-Joachim  
von der Grottel

Mainz 1972



Aus der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Johannes Gutenberg Universität Mainz  
(Leiter: Prof. Dr. H.P. Wolff)

**DIE WIRKUNG VON DIAZEPAM  
AUF DEN UNTEREN ÖSOPHAGUSSPHINKTER  
DES MENSCHEN.  
EINE DOPPELBLIND - CROSSOVER STUDIE.**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin  
der Johannes Gutenberg Universität in Mainz  
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von

Heinz Alpers  
aus Bad Dürkheim

Mainz 1979

Abt. d. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
des Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
(Leitung: Prof. Dr. H. P. Wolff)

DIE WIRKUNG VON DIAZOLAM  
AUF DEN UNTEREN ÖSOPHAGEUSPHINCTER  
DES MENSCHEN  
EINE DOPPELBLIND, CROSSOVER STUDIE

Einige Überlegungen  
zur Wirkung des Wirkstoffes auf den unteren Ösophagus-  
sphinkter bei Patienten mit gastro-ösophagealer  
Refluxkrankheit



von  
Hans-Joachim  
von der Oetzel

Leiden 1979

Das folgende ist eine Liste der Namen der Mitglieder des  
Fachsprechersrates, die am 1. September 1950 in der  
Versammlung des Rates gewählt wurden.

Die Liste der Namen der Mitglieder des Rates ist  
auf der folgenden Seite zu finden.

- Fachbereichsdekan: Prof. Dr. E. Straub  
1. Gutachter: Prof. Dr. T. Weihrauch  
2. Gutachter: Prof. Dr. K. Ewe



Ganz besonders möchte ich an dieser Stelle Herrn Dr. med.  
Th. R. Weihrauch danken, ohne dessen Initiative und Mit-  
arbeit diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch meiner Schwester Sonja,  
die mir mit großem persönlichem Einsatz bei der Niederschrift  
der Arbeit behilflich war.



# Inhaltsverzeichnis

|                                                                         |       |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Einleitung                                                           | S. 1  |
| II. Material und Methodik                                               |       |
| 2.1. Pharmakologie von Diazepam                                         |       |
| 2.1.1. Allgemeine Wirkung von Diazepam                                  | S. 4  |
| 2.1.2. Wirkungsmechanismen von Diazepam                                 | S. 6  |
| 2.1.3. Pharmakokinetik von Diazepam                                     | S. 7  |
| 2.2. Ösophagusmanometrie                                                |       |
| 2.2.1. Allgemeine Grundlagen der Druckmessung im UÖS                    | S. 9  |
| 2.2.2. Manometrische Methoden zur Untersuchung des UÖS                  | S. 11 |
| 2.3. Versuchsanordnung                                                  |       |
| 2.3.1. Auswahl der Probanden                                            | S. 15 |
| 2.3.2. Beschreibung des Versuchsaufbaues                                | S. 16 |
| 2.3.3. Beschreibung des Versuchsablaufes und der<br>Versuchsbedingungen | S. 17 |
| 2.3.4. Statistisches Auswertungsverfahren                               | S. 22 |
| III. Ergebnisse                                                         | S. 23 |
| IV. Diskussion                                                          | S. 26 |
| V. Praktische Schlußfolgerung                                           | S. 35 |
| VI. Zusammenfassung                                                     | S. 36 |
| VII. Abbildungen und Tabellen                                           | S. 38 |
| VIII. Literaturverzeichnis                                              | S. 48 |



## I. Einleitung

Eine der wichtigsten Funktionen des unteren Ösophagussphinkters ( UÖS ) besteht darin, einen Reflux von saurem Mageninhalt in den Ösophagus zu verhindern. Durch manometrische Studien läßt sich am Übergang Ösophagus - Magen eine Zone erhöhten Druckes feststellen, welche sich als tonische Muskelkontraktion des unteren Ösophagussphinkters dokumentiert. Durch medikamentöse Senkung des Druckes im Bereich der Hochdruckzone konnte in früheren Untersuchungen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines gastroösophagealen Refluxes festgestellt werden. (69, 51, 9, 21) Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, daß durch die Einnahme von sphinkterdrucksenkenden Medikamenten, wie z.B. Atropin, Secretin, Glucagon und Narkotika das Auftreten von Refluxbeschwerden mit dem Leitsymptom retrosternales Brennen gehäuft auftreten. (2, 6, 11, 33, 57)

Die intraabdominelle Lage des Ösophagussphinkters und die Wirkung des Hisschen Winkels als Antirefluxmechanismen wurden bisher gegenüber dem inkompetenten UÖS in ihrer Bedeutung überschätzt. (58, 49, 9, 45, 38)

Dagegen ist bis heute noch nicht geklärt, ob es sich bei der Sphinkterinkompetenz um eine Funktionsuntüchtigkeit oder um eine Fehlsteuerung des Organs etwa durch endogenes Gastrin handelt. (10, 45, 20)

Um einen Reflux sauren Mageninhaltes in den Ösophagus zu verhindern, ist es daher von Bedeutung, daß im unteren Ösophagussphinkter ausreichend hohe Drucke herrschen. Ein kompetenter Sphinkter kann besonders bei bewußtlosen Patienten von vitaler Bedeutung sein. Ein erhöhter Reflux ist nämlich nicht nur für morphologische Ver-

änderungen an der Ösophaguswand wie hämorrhagische, erosive und ulcerierende Ösophagitis und die peptische Ösophagusstriktur verantwortlich, sondern stellt auch eine besondere Gefahr durch pulmonale Aspiration von Magensaft bei bewußtlosen Patienten dar. (30, 56)

So ist bei Operationen in allgemeiner Narkose darauf zu achten, daß regurgierter Mageninhalt nicht aspiriert werden kann.

Am Vorabend einer Operation beginnt der Anästhesist mit der Vorbereitung und Unterstützung der Narkose durch medikamentöse Prämedikation. Dabei wird neben anderen Maßnahmen auch die Gabe von Tranquillantien verordnet, um den Patienten von Angst und Spannung zu befreien und zum anderen um größtmögliche Indifferenz gegenüber den bevorstehenden Geschehnissen zu erzielen.

Als Tranquillans hat sich dabei Diazepam (Valium<sup>R</sup>) in einer Dosis von 10-20 mg p.o. am Vorabend der Operation und i.m. 60 Min. präoperativ allgemein durchgesetzt. (23)

Durch eine weitere Möglichkeit der Anwendung von Diazepam bei Schlaflosigkeit, Angst-, Spannungs- und Verstimmungszuständen, ist die Einnahme des Tranquillans bei vielen Patienten zu einem bedenklichem Dauerkonsum geworden. (23) So wäre es auch daher wichtig herauszufinden, ob Diazepam bei chron. Anwendungen neben der bekannten Gefahr der Gewöhnung durch eine eventuelle sphinkterdrucksenkende Wirkung das Refluxverhalten beeinflusst und damit die Möglichkeit einer morphologischen Schädigung der Ösophaguswand erhöht. Als Prämedikation vor endoskopischen Eingriffen hat Diazepam ebenfalls eine große Verbreitung gefunden.

Da durch die Ösophagusmanometrie die Funktion des unteren Ösophagus-sphinkters mittels perfundierter PVC -Katheder oder elektronischer Druckaufnehmer genau erfaßt werden kann, ist dafür Sorge zu tragen,

daß während der manometrischen Untersuchung die Druckergebnisse durch unwillkürliche Würgeakte während des Schluckens der Sonde nicht negativ beeinflußt werden. Gerade bei ängstlichen Patienten empfiehlt sich unter Umständen die Gabe von Diazepam, da sich dadurch eine aktive Mitarbeit während des Schluckens der Sonde und eine gewisse Indifferenz während der Untersuchung besser gewährleisten läßt.

Über die Wirkung von Diazepam (Valium<sup>R</sup>) auf den unteren Ösophagussphinkter bestehen bisher unterschiedliche Auffassungen.

Hall et al. berichteten in einer unkontrollierten Studie über eine drucksenkende Wirkung von Diazepam bei einer Dosierung von 2,5-10mg i.v. Sie leiteten daraus eine erhöhte Gefahr der Regurgitation und pulmonalen Aspiration ab, falls Diazepam zur Prämedikation oder postoperativen Sedierung, besonders bei Patienten mit bekanntem gastroösophagealem Reflux, benutzt wird (30).

Dieses Ergebnis widersprach jedoch den Beobachtungen die Siewert und Jennewein (persönliche Mitteilung) und wir in einer Pilotstudie gemacht haben.

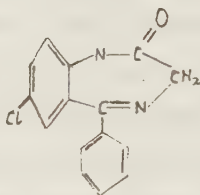
Deshalb wurde jetzt in der vorliegenden Arbeit die Wirkung von Diazepam bei verschiedenen Dosierungen auf das Druckverhalten des unteren Ösophagussphinkters unter kontrollierten Bedingungen untersucht.

## II. Material und Methodik

### 2.1. Pharmakologie von Diazepam

#### 2.1.1. Allgemeine Wirkung von Diazepam

Tranquillantien vom Typ Diazepam gehören zu den weitverbreitesten sedativen Substanzen. Ihrer chem. Struktur nach gehören sie einer heterogenen Gruppe an. Eine Beziehung zwischen chemischen Aufbau und pharmakologischer Wirkung konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden (41, 23).



Diazepam (7-Chlor-1-methyl-5phenyl-2,3dihydro  
-1H-1,4benzodiazepin-2on)

Neben seinem Hauptanwendungsgebiet, der sedativen Behandlung, findet Diazepam wegen seiner anxiolytischen Wirkung Anwendung bei Angst- u. Spannungszuständen. Außerdem besitzt Diazepam die Besonderheit, durch seine Dämpfung von fördernden Interneuronen im Rückenmark zu einer muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Wirkung zu führen. Es kommt dabei zu einer Hemmung polysynaptischer Reflexe. Diese zentrale Relaxation konnte nur an der quergestreiften Muskulatur festgestellt werden. An der glatten Muskulatur und am autonomen Nervensystem scheint Diazepam nach den bisherigen Erfahrungen keine direkte Wirkung zu entfalten (26, 41, 23).

Gelegentlich berichten Patienten nach Einnahme von Diazepam über eine leichte Obstipation, Miktionsstörungen sowie Mundtrockenheit.

Durch Untersuchungen von Birnbaum und Mitarbeiter konnten auch einige Effekte von Diazepam auf den Magen-Darm-Trakt fest-

gestellt werden. Danach bremst Diazepam wirksam die Grundsekretion des Magens und die Säuresekretion beim Menschen auch ohne vorherige Reizung. Eine Dosis von 10mg Diazepam wirkt signifikant hemmend, wobei diese Hemmwirkung bis zu 5 Stunden anhält. Bei Röntgenuntersuchungen an Patienten mit Ulcus duodeni wurde eine verzögernde Wirkung von Diazepam auf die Magen- und Darmmotilität beobachtet (4,54). Diese Ergebnisse zeigen, daß Diazepam eine Wirkung auf Magensaftsekretion und Magenmotilität ausübt, die der von Substanzen mit anticholinergischer Wirkung ähneln. Da Diazepam in vitro keinerlei anticholinerge Wirkung aufweist, muß man annehmen, daß sich der Wirkungsmechanismus von Diazepam in der Beeinflussung übergeordneter autonomer Regulationssysteme im zentralen Nervensystem zu bestehen scheint. Die zentral dämpfende Wirkung von Diazepam mag bei vielen ambulanten Patienten erwünscht sein; aber mit stark potenzierenden Effekten ist nach gleichzeitigem Alkoholgenuß und durch die zusätzliche Einnahme von Hypnotika zu rechnen. Durch derartige Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln kann die sedierende Wirkung von Diazepam auch in eine euphorisierende Wirkung umschlagen. In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, daß besonders bei arteriosklerotischen Patienten paradoxe Reaktionen nach der Einnahme von Diazepam auftreten können. Durch diese Wirkungsqualitäten sollte bei Autofahrern mit der Applikation von Diazepam besondere Vorsicht geboten sein, da die Fahrtüchtigkeit im Straßenverkehr eingeschränkt sein kann. Bei höheren Dosen von Diazepam ist nach intravenöser Gabe mit einer Depression des Atemzentrums zu rechnen (41,23).

### 2.1.2. Wirkungsmechanismen von Diazepam

Als Angriffspunkt von Diazepam auf zentraler Ebene wird heute das limbische System, einschließlich Hippocampus, Nucleus Amygdalae und Formatio reticularis betrachtet. Durch elektro-enzephalographische Untersuchungen konnte bisher nachgewiesen werden, daß die Aktivität von Neuronen im limbischen System durch Diazepam herabgesetzt werden kann. Da das limbische System für das affektive Verhalten von Mensch und Tier von entscheidender Bedeutung ist, würde die antiaggressive, spannungslösende und anxiolytische Wirkung von Diazepam in seinem dämpfenden Effekt auf dieses System seine Erklärung finden (26,41,23).

Durch ihre abschirmende Wirkung auf die Formatio reticularis wirkt das Medikament schlafanstoßend; das Schlafmuster mit den typischen REM - Phasen wird dabei nicht beeinflusst (23).

Außerdem wird durch Diazepam im Nucleus amygdalae die Schwelle für elektrische Reize erhöht. Auf diese Art kann man sich die dämpfende Wirkung auf das Wutverhalten erklären. Letztlich besitzt die Substanz durch seine Erhöhung der Krampfschwelle im Cortex antikonvulsive Eigenschaften (23).

Für die bisher erläuterten Wirkungsmechanismen konnte eine Erklärung auf zellulärer Ebene noch nicht gefunden werden. Neuerdings hat man versucht, die Wirkungen von Diazepam auf einen Einfluß in den GABA-Stoffwechsel zu erklären. Da GABA ( $\gamma$ -Amino-Buttersäure) im Gehirn die excitatorische Aktivität vermindert, konnte es durch seine inhibitorische Funktion in den Stoffwechsel des limbischen Systems eingreifen.

Eine Funktion als synaptische Überträgersubstanz zwischen den Neuronen konnte für GABA bisher noch nicht nachgewiesen werden.

Möglicherweise beruht die muskelrelaxierende Wirkung von Diazepam auf einer durch GABA vermittelten präsynaptischen Hemmung im Rückenmark. Diazepam verstärkt wie z.B. Phenytoin und Barbiturat die präsynaptische Hemmung und fördert mit wenigen Ausnahmen auch sonst die GABA-erge Hemmung. Die Wirkung von Benzodiazepinen auf die präsynaptische Hemmung im zentralen Nervensystem wird wahrscheinlich auch durch endogenes GABA vermittelt (29,50). Darüberhinaus sollen die Benzodiazepine die dynamischen Aktivitäten von Monoaminen und Acetylcholin im Gehirn verändern. Diesen Effekten wird eine Beziehung zu den zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen zugeschrieben (29,50).

Ob aber diese Änderung im Hirnstoffwechsel auch einen Einfluß von Diazepam auf die glatte Muskulatur bewirkt, läßt sich heute noch nicht sagen.

### 2.1.3. Pharmakokinetik von Diazepam

Die Wirkung von Diazepam hängt entscheidend von der Konzentration des Wirkstoffes an der Stelle ab, an der es seine Aktivität entfaltet und von der Verweildauer an seinem Wirkungsort. Da wir in unserer Studie ausschließlich die Wirkung von Diazepam auf den UÖS nach intravenöser Gabe untersucht haben, soll uns an dieser Stelle auch nur die Pharmakokinetik nach intravenöser Injektion interessieren.

Nach intravenöser Injektion von Diazepam wird schon innerhalb der Kreislaufzeit - ca 20 Sekunden - eine maximale Konzentration am Wirkungsort im Zentralnervensystem erreicht (26,61,35).

Danach gleicht sich der Blutspiegel nach 30 - 60 Minuten den enteralen und muskulären Resorptionsverhältnissen an. Es schließt sich schließlich eine langsame Eliminierungsphase an.

Das Arzneimittel wird anfänglich rasch von der grauen Hirnsubstanz aufgenommen und ebenso rasch in die Bahnen des Rückenmarks und den Hirnstamm weiterverteilt (62).

Durch seine gute Lipidlöslichkeit reichert sich Diazepam besonders reichlich im Fettgewebe bis zu einem Gleichgewicht zwischen Blut und Fett an. Nach einer intravenösen Injektion erscheinen ebenfalls rasch Metaboliten des Arzneimittels in Magen, Galle und anschließend im gesamten Gastrointestinaltrakt, wo die Konzentrationen ungleichmäßig verlaufen (61).

96% von Diazepam liegen im Plasma an Proteine gebunden vor. Nur dem ungebundenen Anteil ist es möglich die Blutbahn zu verlassen und in andere Körperkompartimente z.B. in das Fettgewebe überzutreten. Es stellt sich dabei ein Gleichgewicht zwischen freiem, an Protein gebundene und ins Körpergewebe diffundierte Diazepam ein (55,62,61).

Durch Biotransformation in der Leber wird Diazepam durch Desmethylierung in Desmethyldiazepam und durch eine weitere Hydroxilierung in Oxazepam umgewandelt. Die hydroxilierten Derivate werden meistens an Glucuronsäure gebunden und über die Niere ausgeschieden. Die Diazepammetaboliten sind in der Regel pharmakodynamisch weniger wirksam als Diazepam (55,35).

In einer Halbwertszeit von 20 - 42 Stunden wird Diazepam aus dem Plasma eliminiert (26).

Die Ausscheidung von Diazepam erfolgt hauptsächlich durch die Niere. Nach einer Untersuchung von Schwarz et al. erscheinen nach Einnahme von 10mg radioaktiv markiertem Diazepam ca 71% in Form von radioaktiv markierten Stoffwechselprodukten im Urin. Auch über die Galle durch den Darm besteht eine Möglichkeit der Elimination von Diazepam (55).

Durch die lange Halbwertszeit von Diazepam besteht bei wiederholter Anwendung des Wirkstoffes in kurzen Zeitabständen die Gefahr der Kumulation, da pro Zeiteinheit mehr Wirksubstanz zugeführt wird,

als ausgeschieden werden kann. Aus der Halbwertszeit von Diazepam und seinen Metaboliten läßt sich ein täglicher Wirkungsverlust von etwa 30 - 50% errechnen. Da die Kumulation nur bis zu einem bestimmten Grenzwert erfolgt, ist bei regelmäßiger Gabe der Wirksubstanz nach 5 - 10 Tagen mit keiner Kumulation mehr zu rechnen (55).

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß bei parenteraler Applikation eine Vene mit großem Lumen zu wählen ist, um dem Risiko einer Thrombophlebitis vorzubeugen.

## 2.2. Ösophagusmanometrie

### 2.2.1. Allgemeine Grundlagen der Druckmessung im UÖS

Zur intraluminalen Manometrie des UÖS erwiesen sich bisher nur perfundierte Katheter mit ausreichender Perfusionsstärke als brauchbar. Diese Tatsache geht besonders aus Arbeiten von Winans und Harris hervor, die ein perfundiertes mit einem konventionellen wassergefüllten Kathetersystem verglichen haben (69). Dabei hat sich herausgestellt, daß die Drucke, die mit dem perfundierten System gemessen wurden, weitgehend mit der Kompetenz des UÖS korrelieren. Die dabei erforderliche Perfusionsstärke hängt vor allem von der Durchzugsgeschwindigkeit des Katheters ab. (63).

Daneben muß bei einer exakten Druckmessung auch der Katheterdruckmesser Berücksichtigung finden. Die Maximaldrucke im UÖS scheinen bei einem größeren Druckmesser durchschnittlich höher zu liegen als bei kleinen Katheterdruckmessern (37).

Weiterhin ist auch die Spannungsentwicklung der glatten Muskulatur des UÖS für das Druckverhalten von Wichtigkeit.

Die Spannung in der glatten Muskulatur des UÖS nimmt zuerst mit steigendem inneren Wanddurchmesser zu, erreicht dann ein Maximum

und nimmt dann bei weiterer Zunahme des Wanddurchmessers wieder ab. Eine optimale Spannungsentwicklung entsteht nicht bei nahezu geschlossenem Sphinkter, sondern bei einem inneren Durchmesser von ca 3,2mm. Auch bei ganz kleinen intraluminalen Durchmessern kann der Sphinkter Spannung entwickeln. Aus diesem Verhalten des Sphinkters läßt sich folgern, daß effektive intraluminale Drucke über eine große Breite von luminalen Durchmessern entsteht (51,44,3,).

Länge-Spannungs-Messungen am UÖS haben außerdem gezeigt, daß der UÖS eine größere Spannungsentwicklung und weniger Kraft benötigt, um diese zu erreichen, als zum Beispiel Anteile des Corpus oder Muskelstreifen des Magens (44).

Neben diesen mechanischen Eigenschaften der Sphinktermuskulatur, die bei der Ösophagusmanometrie zu berücksichtigen sind, spielen auch noch besondere Übertragungsprobleme bei der Benutzung der verschiedenen Katheterarten für die maximale Druckentwicklung eine besondere Rolle. Bei den meisten Perfusionskathetersystemen machen sich hydraulische Effekte bemerkbar, wodurch Druckwerte, die im Sitzen und Liegen gewonnen wurden, schlecht miteinander verglichen werden können. Bei der Verwendung wassergefüllter Katheter mit seitlichen Löchern werden durch Abdichtung dieser Öffnungen durch die Ösophagusschleimhaut während einer Kontraktion die Druckwerte unzureichend reproduziert (51,65).

Verwendet man zur Druckübertragung Ballonkatheter, so ist darauf zu achten, daß Ballons aus nicht dehnbarem Material verwendet werden. Ist der Ballon dehnbar, so werden die Drucke durch unterschiedliche Kompression des Katheters durch die von proximal nach distalverlaufende Kontraktionswelle ungleichmäßig übertragen (60,63).

Für die quantitative Bestimmung von Drucken haben sich bis heute wegen der beschriebenen Übertragungsprobleme nur das Verfahren nach Waldeck (1972) für den UÖS und die Methode nach Arndörfer et al. (1977) bewährt (65).

#### 2.2.2. Manometrische Methoden zur Untersuchung des UÖS

Die Ösophagusmanometrie hat seit ihrer Einführung vor ca 90 Jahren durch Verfeinerung der Technik besonders in den letzten 20 Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Versuchte man früher mit der Ballonkymographie oder wassergefüllten Katheter einen Einblick in die Diagnostik von Funktionsstörungen im Bereich des Ösophagus zu gewinnen, so wird heute mit flüssigkeitsdurchströmten PVC-Kathetern und elektronischen Druckaufnehmern der Tonus im unteren Ösophagussphinkter gemessen. Zur Abklärung der Sphinkterfunktion findet der Druck, der im UÖS gemessen wird und ein Maß für seine Kontraktionskraft darstellt, für die Klärung der Funktionstüchtigkeit des Organs zunehmend Verwendung.

Daneben reicht zur Funktionsprüfung des Sphinkters die alleinige Bestimmung des Ruhedruckes oft nicht aus; es müssen daneben Druckanstiege nach Abdomenkompression oder Druckerhöhung nach Applikation von bestimmten Pharmaka zur Prüfung der Sphinkterkompetenz Anwendung finden (42).

Aus diesen Gründen sollte man von einem Meßsystem fordern, daß es quantitative Aussagen über das Druckverhalten in einem großen Meßbereich übertragen kann.

Mit den wassergefüllten, unperfundierte Kathetern, die zunächst von Fyke und Code verwendet wurden, ließen sich nur richtungsmäßige aber keine quantitativen Daten gewinnen. Einen Druckanstieg in der Kapsel des Katheters wurde über eine Flüssigkeitssäule zu einem Statham-Transducer übertragen und durch einen Schreiber als Druck im UÖS aufgezeichnet (69,19).

Um den Druck nicht nur an einer Stelle des Ösophagus aufnehmen zu müssen, hat man danach 3 wassergefüllte Polyäthylenschläuche mit seitlichen Öffnungen in 5cm-Intervallen verwendet, wodurch eine gleichzeitige Druckübertragung an 3 verschiedenen Punkten möglich wurde. Die Ergebnisse, die man mit diesen manometrischen Verfahren erhielt, ließen sich aber nicht eindeutig reproduzieren und eine Unterscheidung zwischen normalen und inkompetentem Sphinkter war kaum möglich (19).

Parallel zu den angeführten Verfahren wurde besonders in den fünfziger Jahren die Ballonkymographie benutzt (56).

Katheter mit nicht dehnbarem seitständigem Ballon können bei einem bestimmten Füllungsdruck des Systems den Druck exakt übertragen. Abweichungen oberhalb sowie unterhalb des Füllungsdruckes führen aber zu großen Abweichungen in der Druckübertragung. Außerdem kann auch die Größe des Ballons zu beträchtlichen Übertragungsproblemen führen. Ein zu großer Ballon kann als Fremdkörper zur Stimulation von sekundären Kontraktionen führen. Gegen die Ballonkymographie wird weiterhin angeführt, daß sie mehr die Druckänderungen innerhalb des Ballons als den intraluminalen Ösophagusdruck angibt. Bei einer Gegenüberstellung von Untersuchungen über den Mecholyleffekt bei diffusem Spasmus konnte Kramer et al. zeigen, daß die Ballonkymographie gegenüber dem wassergefüllten PVC-Katheter in einer diagnostischen Aussage über eine Pharmakawirkung nicht verwertbar ist (60,39,63,56). Alle bisher angeführten Manometrieverfahren ließen eine exakte Wiedergabe des maximalen Sphinkterdruckes meist nicht zu. Deshalb ging man dazu über, die wassergefüllten Katheter mit konstanter Geschwindigkeit mit einer Perfusionspumpe zu perfundieren (69,63,56).

Dadurch wird an der Katheterspitze eine Flüssigkeitsbrücke zur Druckübertragung aufgebaut. Es stellt sich dabei ein Gleichgewicht zwischen dem von Sphinkter auf den Katheter wirkenden Druck und dem Druck im Überträgersystem ein. Als Perfusionsrate erwies sich eine Geschwindigkeit von 5 ml/min. als günstig, da bei kleineren Perfusionsstärken nur geringe Drucke übertragen werden, bei einer Steigerung der Perfusion über 5 ml/min. sich das Druckprofil jedoch nicht ändert. Weiterhin spielt bei der Messung des Druckprofils mit der Perfusionsmanometrie die Durchzugsgeschwindigkeit und der Druckmesser der seitlichen Öffnungen eine bedeutende Rolle (64).

Bei langsamer Durchzugsgeschwindigkeit durch den Sphinkter wird der herrschende Druck im UÖS schon bei geringen Perfusionsraten erreicht (63).

Hinsichtlich des Durchmessers der Katheteröffnung konnte festgestellt werden, daß die Druckanstiege im UÖS um so geringer waren, je größer das Loch der seitlichen Öffnung war. An Hand der Sphinkterdruckprofile konnte gezeigt werden, daß ein Katheter mit 4 mm Außendurchmesser und 4 auf gleicher Höhe befindlichen Löchern mit 1 mm Durchmesser eine genaue Aufzeichnung des Sphinkterdruckes möglich macht. Daß die Perfusionsmanometrie in der klinischen Routinediagnostik bisher aber dennoch nicht allgemein Anwendung fand, ist auf den hohen apparativen, personellen sowie zeitlichen Aufwand zurückzuführen. Außerdem ist die Perfusionsmanometrie mit erheblichen Anschaffungskosten verbunden (63,65,2,18,19,68). Deshalb wurde ein neues elektronisches Druckwandlersystem (Förster, Enteromat-M 500) eingeführt, welches auf den Erfahrungen, die man bisher in der Manometrie gewonnen hatte, aufbaut (66,22,67).

Bei diesem neuen intraluminalen Meßwandlersystem wird ebenfalls das Durchzugsverfahren angewendet. Außerdem hat man versucht, die Forderungen von Dodds und Wienbeck, die sich mit dem gegenwärtigen Stand der Ösophagusmanometrie kritisch auseinandergesetzt haben, bei dem neuen Druckwandlersystem zu berücksichtigen (19,68).

Das neue Meßwandlersystem verwendet statt der bisher verwendeten Halbleiterdehnmeßstreifen, die bei intraluminaler Verwendung temperaturempfindlich und mechanisch wenig stabil sind, für den Transducer das Prinzip der Induktivität. Dieser Katheter-Klein Transducer zeichnet sich gegenüber früher angewendeten elektronischen Druckumwandlern durch folgende Eigenschaften aus:

1. Eine hohe Eigenfrequenz von  $10^4$  Hz garantiert eine genaue Aufzeichnung des Sphinkterdruckprofils.
2. Eine geringe Größe des Druckaufnehmers (Durchmesser 5,6 mm) ermöglicht leichtes Schlucken der Sonde.
3. Eine geringe Temperaturabhängigkeit gewährleistet keine Übertragungsprobleme.
4. Es besteht eine Linearität der Druckübertragung zwischen 0 und 150 mmHg.
5. Es treten keine hydraulischen Nebeneffekte auf.
6. Die Durchzüge können mit der Hand durchgeführt werden.
7. Durch die mechanische und elektronische Stabilität können für mehrere Stunden kontinuierliche Messungen durchgeführt werden.
8. Nahezu zirkumferentielle Druckmessung durch 2 halbmondförmige Drucknocken.
9. Möglichkeit der endoskopisch kontrollierten Sphinktermanometrie.

Neben dem Druckaufnehmer (Länge 11 mm, Durchmesser 6 mm) am Ende der Sonde aus Silikon setzt sich das elektronische System aus einer elektronischen Meßeinrichtung mit Kondensator, Resonanzmeßbrücke und Druckverstärker sowie einem Schreiber (Metrapid) zusammen. Befindet sich der elektronische Druckaufnehmer in der Sphinkterzone, so führt der von außen einwirkende Druck durch eine Induktivitätsänderung zwischen einer Spule und einem Magneten zu einer Spannungsänderung, die dem einwirkenden Druck proportional ist und vom Schreiber als Druckprofil aufgezeichnet wird (22). Durch seine Zuverlässigkeit, einfache Handhabung sowie durch seine wenig belastende Wirkung für den Patienten ist die Manometrie mit dem elektronischen Druckwandlersystem heute in der Lage, relevante Parameter für die Funktionsanalyse im Bereich des Ösophagus zu liefern. Ferner ist es mit dem neuen Verfahren möglich, die Leistungsfähigkeit des unteren Ösophagussphinkters nach pharmakologischer Stimulation zu erfassen, und somit einen wichtigen Einblick in die Wirkung von Pharmaka auf die glatte Muskulatur zu gewinnen.

## 2.3. Versuchsanordnung

### 2.3.1. Auswahl der Probanden

Die Experimente wurden an 18 freiwilligen Probanden in zwei Gruppen durchgeführt. Die Gruppe I bestand aus 12 Probanden; davon waren 4 weiblich und 8 männlich. Das Alter der Versuchspersonen bewegte sich zwischen 20 und 25 Jahren, woraus sich ein Durchschnittsalter von 23 Jahren errechnen ließ.

Die Gruppe II setzte sich aus drei männlichen und 3 weiblichen Probanden zusammen. Ihr Alter variierte zwischen 23 und 26 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 24 Jahren.

Sämtliche Versuchspersonen wurden über Art und Zweck der Experimente genauestens informiert. Anamnestisch ließen sich bei keinem der Probanden Symptome einer Refluxkrankheit wie häufiges Aufstoßen, Sodbrennen oder retrosternale Schmerzen feststellen. Auch charakteristische Beschwerden eines Magen- oder Duodenalulcus konnten bei der Befragung nicht erhoben werden. Die vorhergehende Nacht durften sie weder Nahrung noch Alkohol zu sich nehmen. Ferner sollte das Rauchen vor dem Experiment unterlassen werden, da alle diese Faktoren einen Einfluß auf den unteren Ösophagussphinkter besitzen.

### 2.3.2. Beschreibung des Versuchsaufbaues

Die Ösophagusmanometrie wurde mit dem elektronischen Druckumwandlersystem (Förster<sup>(R)</sup>-Enteromat M 5000) durchgeführt (66,67,22). Diese Methode erlaubt mit Registrierung des Sphinkterdruckprofils die genaue Bestimmung des maximalen Sphinkterdruckes. Das System setzt sich aus einem Druckaufnehmer am Ende einer Sonde, einer elektronischen Meßeinheit und einem Schreibgerät (Metrapid) zusammen.

Eine Induktivitätsänderung im Meßsystem geht in einem weiten Druckbereich (0-150 mm Hg) dem einwirkendem Druck parallel. Zur Eichung des Meßsystems wird ein Blutdruckinstrument verwendet. Eine an einem Ende geschlossene und am anderen Ende geöffnete Kammer mit einer dünnen Silikonemembran (0,1 mm) dient gleichsam als künstlicher Ösophagus. Auch hier läßt sich eine Parallelität zwischen dem Druck, der durch das Blutdruckgerät in die Kammer gepumpt wird, und dem Ausschlag des Schreibers feststellen. Die Eichzacken auf dem Schreiber entsprechen der Höhe der Quecksilbersäule des Blutdruckapparates.

Der Papiervorschub auf dem Schreiber betrug 5 mm/Sek. Mit dieser Geschwindigkeit läßt sich ein genaues Druckprofil des unteren Ösophagus-sphinkters aufzeichnen. Der Atmosphärendruck dient als O-Referenz. Frühere Untersucher benutzten ebenfalls anstelle des intragastralen Druckes den Atmosphärendruck als O-Referenz (17).

Bei der Applikation der Medikamente wurde eine genaue Injektionsgeschwindigkeit eingehalten. Mit einer Perfusionspumpe (Unita I, Braun Melsungen) wurden die Substanzen innerhalb von 3 Min. in eine Cubitalvene über einen Butterfly injiziert. Die Dosierung der in Gruppe I getesteten Substanzen betrug:

1. Diazepam 7  $\mu\text{g/kg}$  entspricht abs. Konzentration von 5 mg
2. Diazepam 14  $\mu\text{g/kg}$  entspricht abs. Konzentration von 10 mg
3. Physiologische Kochsalzlsg. als Placeboinjektion

In der Gruppe II werden die Substanzen in der folgenden Dosierung getestet:

1. Diazepam 14  $\mu\text{g/kg}$  entspricht abs. Konzentration von 10 mg
2. Diazepam 28  $\mu\text{g/kg}$  entspricht abs. Konzentration von 20 mg
3. Physiologische Kochsalzlsg. als Placeboinjektion

### 2.3.3. Beschreibung des Versuchsablaufes und allgemeiner Versuchsbedingungen.

Vor Versuchsbeginn wurde das Meßsystem geeicht. Nach dem O-Punkt-Abgleich wurde mit der Blutdruckmanschette in 10 mm Hg Intervallen Luft in das Ösophagus-in-vitro-Modell geblasen und auf dem Schreiber eine Eichkurve erstellt. Alle Untersuchungen mit den nüchternen Probanden wurden am Morgen im Liegen durchgeführt. Aus früheren Untersuchungen und eigenen Beobachtungen hat sich nämlich herausgestellt, daß der Sphinkterdruck eine Abhängigkeit von der Körperposition zeigt; er ist im Liegen deutlich höher als im Sitzen (1).

Um eine mögliche Wirkung der Körperposition auf die Untersuchungsergebnisse auszuschließen, wurden die Versuchspersonen in Rückenlage ohne Kopfstütze oder Anwinkelung der Beine untersucht. Eine Anhebung der Beine könnte eine abdominelle Kompression hervorrufen, die ihrerseits wieder zu einer Tonussteigerung und damit Druckerhöhung im unteren Ösophagussphinkter führt (42).

Wegen des geringen Durchmessers des Druckaufnehmers (Länge 9 mm Durchmesser 6 mm) konnte zum Schlucken der Sonde bei allen Probanden auf eine Rachenanästhesie verzichtet werden. Dadurch konnte auch ein möglicher Einfluß eines Anästhetikums auf die Ösophagusmuskulatur vermieden werden. Die Sonde wurde durch den Mund nach Passage des oberen Ösophagussphinkters durch Schieben und aktives Schlucken des Probanden in den Magen plaziert. Danach wurde durch kontinuierliches, manuelles Zurückziehen der Sonde die Lage des ÜÖS, der sich als Zone erhöhten Druckes auf dem Schreiber registrieren ließ, mehrmals bestimmt und die Sonde wieder in ihre Ausgangslage zurückgebracht. Das Maximum dieses Durchzugsprofils gab den Ruhedruck des Sphinkters wieder. Dieser Druck ist der Verschlusskraft des Sphinkters direkt proportional.

Vor Beginn der Druckmessungen wurde eine Ruheperiode von 10 Min. eingehalten, damit die durch die Würgeakte während des Schluckvorganges hervorgerufenen Kontraktionen im Ösophagus die Sphinkterdrücke möglichst nicht beeinflussen konnten.

Vor Testung aller Substanzen wurden zunächst 2 Gewöhnungsphasen bestimmt, während die Ruhedrucke vor Injektion registriert wurden. Dafür wurde die Sonde kontinuierlich mit einer Geschwindigkeit von ca 10 mm/Sek. vom Magen in den Ösophagus bis ca 5 cm proximal des ÜÖS gezogen.

Der UÖS konnte an seinem charakteristischen Druckprofil erkannt werden. Nach Passage des UÖS konnte man einen steilen Druckabfall unter die Linie des Magendruckes feststellen, woran man erkennen konnte, daß sich die Sonde im tubulären Ösophagus befand.

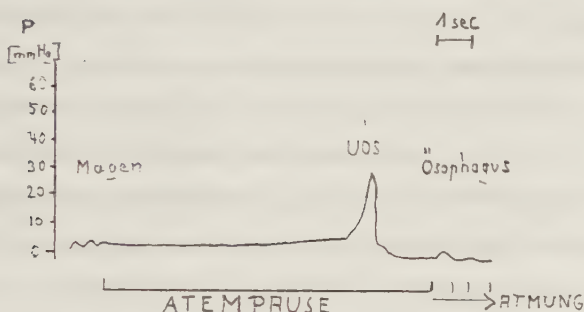


Abb.: Typisches Druckprofil des unteren Ösophagussphinkters.

Während einer Atempause wird die Sonde kontinuierlich mit einer Geschwindigkeit von 10 mm/Sek. vom Magen in den tubulären Ösophagus gezogen. Nach Durchzug durch den UÖS fällt der Druck unter den Magenausgangsdruck ab.

Der Durchzug wurde jeweils in Atemmittellage während einer Atempause durchgeführt. Die Länge und der Druck in der Hochdruckzone sind nämlich respiratorischen Schwankungen unterworfen und zeigen wegen des negativen Ösophagealen Druckes während der Inspiration gegenüber der Expiration andere Druckwerte (70).

Jeder Durchzugswert resultierte aus 5 Einzelwerten, die im Abstand von 1 Minute gewonnen werden. Eine Einzelmessung ist nach ca 30 Sek. beendet.

Die einzelnen Durchzüge erfolgen in 10-Minuten-Intervallen. Nach Beendigung der zwei Kontrollmessungen wurde mit der Injektion der Substanzen begonnen. Dafür wurde der zuvor angelegte und mit physiol. NaCl-Lösung gefüllte Butterfly an den Perfusor angeschlossen. Die Sphinkterdruckmessungen wurden jetzt in 2 Gruppen von Versuchspersonen, bei denen die Substanzen in verschiedenen Konzentrationen verwendet werden, vorgenommen. In diesen beiden Gruppen werden zwei verschiedene Konzentrationen von Diazepam und eine Konzentration von physiol. NaCl-Lösung an jeder Versuchsperson in 48 Stunden-Intervallen unter Doppel-Blind-Bedingungen geprüft. Eine Messung an 3 aufeinanderfolgenden Tagen wollten wir wegen der langen Halbwertszeit von Diazepam (ca 28 Stunden) nicht durchführen. Die Versuchspersonen jeder Gruppe wurden zuvor fortlaufend nummeriert und die verschiedenen Konzentrationen der Substanzen durch Randomisierung jeder Zahl frei zugeteilt. 3 verschiedene Konzentrationen von Substanzen ergeben für jede Gruppe 6 Kombinationsmöglichkeiten, so daß in der Reihenfolge der Testung in der Gruppe 1 jede Konzentration bei 12 Probanden 2 mal am Anfang steht. Bei Gruppe 2 mit 6 Probanden kommt jede Kombination 1 mal vor. Es ergeben sich dabei folgende Zuteilungen:

Gruppe 1 (A=Diazepam 7  $\mu\text{g/kg}$  B=Diazepam 14  $\mu\text{g/kg}$  C=physiolog. NaCl-Plazebo 7  $\mu\text{g/kg}$ ).

|              |      |     |      |     |      |     |
|--------------|------|-----|------|-----|------|-----|
| Probandennr: | 1,11 | 2,9 | 4,12 | 6,8 | 5,10 | 3,7 |
| Kombination: | ABC  | BAC | ACB  | BCA | CBA  | CAB |

Gruppe 2 (A=Diazepam 14  $\mu\text{g/kg}$  B= 28  $\mu\text{g/kg}$  C= physiol. NaCl 14  $\mu\text{g/kg}$ )

|               |     |     |     |     |     |     |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Probandennr.: | 2   | 5   | 6   | 4   | 1   | 3   |
| Kombination : | ABC | BAC | ACB | BCA | CBA | CAB |

Nachdem in Gruppe 1 die Injektion von Diazepam bzw. Plazebo nach ca 3 Minuten beendet war, wurde erst nach 10 Minuten mit der weiteren Messung begonnen, um eine mögliche Wirkung der bei der Injektion eventuell auftretenden psychischen Alteration der Probanden auf die Untersuchungsergebnisse auszuschließen. Danach wurden in der gleichen Weise wie zuvor bei den Kontrollmessungen nach 10, 20, 30, 40 und 50 Minuten in den einzelnen Durchzügen die Sphinkterdruckprofile aufgezeichnet. Nach Abschluß der Messung wurde die Sonde wieder entfernt.

In weiteren Untersuchungen mit der Gruppe 2 gingen wir der Frage nach, ob eventuell schon eine Wirkung während der Injektionsphase des Medikaments auf den Sphinkterdruck zu verzeichnen war.

Zu diesem Zweck haben wir sofort nach der Injektion durch den Butterfly Einzelmessungen des Sphinkterdruckes in 1-Minuten-Intervallen für 8 Minuten durchgeführt.

Des weiteren interessierte uns, ob eine eventuelle Wirkung von Diazepam auch über die 50 Minuten-Bestimmungen der Gruppe 1 anhält. Daher wurden in Gruppe 2 in den Durchzügen die Sphinkterdruckwerte bei 6 Versuchspersonen nach Diazepam bzw. Plazeboinjektion bis zur 120. Minute bestimmt.

Bei allen Messungen wurden Werte, die durch einen vorhergehenden Schluck -oder Würgeakt des Probanden überlagert waren, nicht berücksichtigt und dafür eine neue Einzelmessung durchgeführt, um Druckänderungen im UÖS beim Schlucken zu vermeiden (36).

#### 2.3.4. Statistisches Auswertungsverfahren

1. Die Sphinkterdrucke werden in mm Hg ausgewertet.
2. Die einzelnen Werte werden in Tabellen aufgeführt und graphisch dargestellt.
3. Anhand der durch den Schreiber auf dem Meßstreifen aufzeichneten Druckprofile werden durch Vergleich mit der Eichkurve die maximalen Druckwerte der Einzelmessungen bestimmt, wobei dem Auswerter die Kombination und Konzentration der Substanzen unbekannt sind.
4. Aus 5 Einzelmessungen wird das arithmetische Mittel und die Standardabweichung berechnet.
5. Die so berechneten arithmetischen Mittel der Probanden werden zu einem bestimmten Zeitpunkt der Injektionsphase und der Ruhephase addiert. (z.B. Rangsumme in Gruppe 1  $\sum x_{1-12}$ ) und daraus das arithmetische Mittel und der SEM-Wert gebildet.
6. Die Kurven werden codiert und am Ende der Studie "blind" ausgewertet.
7. Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz unter den Daten wird der t-Test für paarige Stichproben verwendet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt 5%.

### III. Ergebnisse

1. Die Wirkung von 70 µg und 140 µg/kg Diazepam - was einer Gesamtdosis von 5 mg bzw. 10 mg entspricht - sowie 70 µg/kg physiol. NaCl-Lösung auf den unteren Ösophagussphinkter sind in Abbildung I wiedergegeben. Die 12 Versuchspersonen zeigen im Vergleich mit der Plazebo-Kurve 10 Min. nach Injektion der Substanz keine signifikante Druckänderung in der 50-Min-Beobachtungszeit. Nach einem anfänglich leichten Abfall der 10-Min.-Werte (Plazebo  $37,4 \pm 6,15$  mm Hg, 5 mg Diazepam  $36,2 \pm 2,82$  mm Hg, 10 mg Diazepam  $28 \pm 3,91$  mm Hg) liegen die Werte von der 20. - 50. Minute für 5 mg und 10 mg Diazepam leicht über den Plazebowerten. Wie aus Tabelle I-III hervorgeht, bewegen sich die Ruhedruckwerte der Kontrollphase (5 Min. und 15 Min. nach Schlucken der Sonde) bei den 12 Versuchspersonen zwischen  $25,6 \pm 3,48$  mm Hg und  $33,3 \pm 2,79$  mm Hg (Werte:  $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ; n=12) Im Vergleich zur Ausgangslage führten die benutzten Konzentrationen von Diazepam bei einer Meßdauer von 50 Minuten zu keiner statistischen signifikanten Druckänderung in der Sphinkterzone.

Aus dem Vergleich der 3 Versuchsreihen untereinander zeigen sich geringe quantitative Wirkungsunterschiede auf die maximalen Sphinkterdrucke.

2. Einen Überblick über die Auswirkungen von 140 µg/kg und 280 µg/kg Diazepam sowie 140 µg/kg Plazebo auf die Sphinkterdrucke gibt die Abbildung II. Sie zeigt den Verlauf der Meßwerte über 120 Minuten. Bei den 6 Versuchspersonen der Gruppe 2 kam es bei einer Dosis von 280 µg/kg Diazepam i.v. innerhalb von 50 Minuten zu einem signifikanten Druckanstieg auf  $56,7 \pm 8,5$  ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ) mm Hg gegenüber  $33,6 \pm 4,9$  mm Hg bei Plazebogabe.

Der Druckanstieg war von der 40. - 80. Minute signifikant ( $p < 0.05$ ). Nach 120 Minuten kehrten die Druckwerte wieder in den Bereich der Placebowerte zurück. Auch eine Dosis von 140  $\mu\text{g/kg}$  Diazepam führt in Abb. II zu einem leichten Druckanstieg ab der 20. Minute. Der Anstieg hielt aber nur bis zur 90. Minute an und kehrte dann bis zur 120. Minute zu den Placebowerten zurück. Signifikante Druckänderungen ließen sich statistisch für die 140  $\mu\text{g}$  - Diazepam-Kurve nicht sichern.

Interessant war auch das Verhalten der Druckwerte innerhalb der ersten 8 Minuten nach der Injektion. (Abb. III). Obwohl Diazepam nach pharmakokinetischen Studien schon innerhalb der Kreislaufzeit eine Wirkung entfaltet, ließen sich in unserer Studie im Vergleich zu den Placebokontrollen keine signifikanten Druckänderungen verzeichnen. Ein Vergleich der 3 Kurven während der ersten 8 Minuten ergibt, daß zu den einzelnen Zeitpunkten sowohl leichte Druckanstiege als auch kleine Drucksenkungen auftreten. Da die 8-Minuten-Werte auf einem einzelnen Durchzug in jedem Minuten-Intervall beruhen, variierten die Werte untereinander mehr als im übrigen Teil der Studie, wo die Werte aus 5 Durchzügen gemittelt wurden.

Die Ruhedruckwerte der Kontrollmessungen bewegten sich bei den 6 Probanden der Gruppe 2 zwischen  $26,2 \pm 7,88$  mm Hg und  $44,03 \pm 8,18$  mm Hg (Tabelle IV - VI).

3. Im Vergleich zur Injektion der Placebosubstanz führten alle benutzten Konzentrationen von Diazepam bei den 18 Versuchspersonen zu einer lokalen Reizwirkung an der Cubitalvene, die sich sofort nach i.v. Applikation als starkes Brennen im Arm bemerkbar machte.

4. Die Untersuchungen machten auch deutlich, daß bei Probanden, bei denen sich nach Diazepamapplikation eine ausgeprägte sedative

Wirkung bemerkbar machte, die Einzeldrucke der Durchzüge bezüglich ihrer Amplitude ziemlich gleichmäßig verliefen und somit die Streuung der Werte geringer war als in Phasen, bei denen die sedative Wirkung nicht ausgeprägt war. Auch wurden die einzelnen kontinuierlichen Durchzüge der Sonde während der Diazepamphase von den meisten Versuchspersonen subjektiv als angenehmer empfunden als die Durchzüge während der Placebophase. Da der sedative Effekt von Diazepam am Anfang der Pharmakonphase besonders ausgeprägt war, verliefen auch die Sphinkterdrucke am Anfang gleichmäßiger und Würgeeffekte traten seltener auf. In diesen sedativen Phasen waren die Sphinkterdruckwerte auch meistens etwas niedriger als die Ausgangswerte.

5. Die Sphinkterdruckwirkung schien auch etwas von der Ausgangstonisierung des UÖS abzuhängen. Jedenfalls war auffällig, daß bei niedrigen Drucken in der Kontrollphase der Einzelversuche die Druckanstiege während der Pharmakonphase ebenfalls geringer waren.

6. Die gleichzeitig mit den Sphinkterdruckmessungen durchgeführten Messungen des Blutdrucks und der Pulsfrequenz ließen keine Änderung dieser Parameter erkennen.

#### IV. Diskussion

Mit der vorliegenden Untersuchung sollte der in der Literatur kontrovers beurteilten, für einen gezielten Einsatz des Pharmakons jedoch wichtigen Frage weiter nachgegangen werden, ob Diazepam eine ungünstige Wirkung auf die Verschlußfunktion des unteren Ösophagussphinkter besitzt.

Da aufgrund früherer Untersuchungen feststeht, daß viele zentrale Substanzen durch neuronale und humorale Mechanismen die maximalen Sphinkterdrucke verändern, haben wir angenommen, daß möglicherweise auch eine Beziehung zwischen Diazepam und dem Sphinkterdruck besteht (30).

Im Hinblick auf die Aspirationsgefahr während einer Narkose, ist die Kenntnis der Wirkung von zentral angreifenden Substanzen auf den ÜÖS von besonderer Bedeutung. Die meisten in der Anästhesie verwendeten Narkotika führen zu einer Tonusminderung des unteren Ösophagussphinkters.

Dabei kommt es nach Methohexital, Halothan, Äther, Morphinsulfat und Pethidinhydrochlorid zu einem Sphinkterdruckabfall. Propanidid verursacht nach einer Verzögerung des Wirkungseintrittes eine Erhöhung des Sphinkterdruckes. Dieser Anstieg wird auf die durch Propanidid verursachte Histaminausschüttung zurückgeführt (30,56). Der Wirkungsmechanismus von Halothan am ÜÖS wird durch einen direkten Angriff an der glatten Muskulatur erklärt, da sich der Sphinkterdruckabfall durch Bariumchlorid antagonisieren läßt. Außerdem mag bei der Wirkung von Halothan eine sympathische Ganglienblockade eine Rolle spielen. Eine Inhalation von Lachgas scheint den Sphinkterdruck nicht zu beeinflussen (56).

Die erste Untersuchung über den Diazepameffekt auf die Sphinktermuskulatur im unteren Ösophagus wurde von Hall et al. publiziert (30).

Dort wird über eine Senkung des Sphinkterdruckes durch Morphin-sulfat, Pethidindichlorid und Diazepam berichtet. In dieser unkontrollierten Studie führte Diazepam in Dosen von 2,5 - 10 mg bei Patienten zu einem nicht signifikanten Druckabfall ( $p < 0.025$ ). Hall et al. leiteten daraus eine erhöhte Refluxbereitschaft für diese Patienten ab. Diese Ergebnisse standen jedoch im Gegensatz zu unseren eigenen Beobachtungen und den Untersuchungen von Siewert und Jennewein (persönliche Mitteilung), die keinen Einfluß von Diazepam auf die Ösophaguskulatur feststellen konnten. In der Studie von Hall et al. werden nur Einzelwerte vor und nach der Medikamenteninjektion gemessen (30). Weiterhin haben die Autoren auch keine Kontrollmessungen mit einer Placebosubstanz durchgeführt, sondern nur die Werte nach der Medikamenteninjektion mit den Ausgangswerten in Beziehung gebracht. Da die Autoren nicht angeben, wann die einzelnen Drucke nach Medikamenteninjektion gemessen werden, können die Ergebnisse mit unseren eigenen Beobachtungen auch nicht verglichen werden.

Grundsätzlich bestehen zwei Möglichkeiten, einen Einfluß auf den Druck im UÖS zu nehmen:

1. durch eine direkte Wirkung an der glatten Muskulatur
2. durch eine Beeinflussung der Innervation des UÖS.

Versuche zur Charakterisierung der Eigenschaften des UÖS ergaben, daß endogenes Gastrin möglicherweise direkt an der glatten Muskulatur des UÖS angreift (25). Die Frage, ob Gastrin dort eine physiologische oder nur eine pharmakologische Wirkung entfaltet, konnte bisher noch nicht genügend geklärt werden (25,7,11,24,28,34,20). Higgs et al. zeigten, daß eine Senkung der Magenazidität durch gastrische Alkalisierung den Druck im UÖS erhöhte, aber zu keiner Beeinflussung des Gastrinspiegels führte (31).

Diese Befunde ließen sich besonders durch die Verwendung von Antacida bestätigen. Nach Einnahme dieser Substanz konnten verschiedene Autoren ein Anstieg des Druckes im unteren Ösophagussphinkter beobachten (31,56).

Ein weiteres gastrointestinales Hormon, Secretin, und eine chemisch ihm ähnliche Substanz, Glucagon, führen zu einer Abnahme des Sphinkterdruckes. Eine physiologische Wirkung dieser Substanzen am unteren Ösophagussphinkter kann zur Zeit noch nicht abschließend beurteilt werden (11,33). Ferner liegen Beweise dafür vor, daß die Gastrinwirkung durch einen parasympathischen Einfluß potenziert wird (56).

Anhand von Nervenreizversuchen und Ausschaltung der Innervation konnten zusammenhängende Erkenntnisse über die Innervation des UÖS gewonnen werden. Dabei führte eine bilaterale Vagotomie im Tierversuch zu einer prompten Zunahme des Sphinkterdruckes. Dagegen tritt nach peripherer Stimulation des Vagusnerven eine Sphinkterrelaxation auf, während die Stimulation des zentralen Vagusnerven, durch einen zentral gebahnten Reflex, zu einem Sphinkterdruckanstieg führt. Demnach scheint der Vagus nur inhibitorische Fasern zum UÖS zu führen. Ein reduzierter Vagustonus könnte dabei für die Sphinkterinkompetenz verantwortlich sein. Diese Beobachtungen von Kattan und Goyal stehen teilweise im Gegensatz zu früheren Ergebnissen, die dem Vagus sowohl eine inhibitorische als auch excitatorische Funktion auf den UÖS zuschrieben (52,56). Daneben wird der Ruhetonus des UÖS auch noch von sympathischen Einflüssen bestimmt. Vorstellungen über die adrenergen Wirkungen auf den unteren Ösophagussphinkter geben die Untersuchungen von Di Marino und Cohen (16).

Nach ihren Beobachtungen führen  $\alpha$ -adrenerge Agonisten zu einer Zunahme,  $\beta$ -adrenerge Agonisten zu einer Abnahme des Sphinkterdruckes. Durch eine Denervation des Sympathikus mit 6-Hydroxydopamin wird der UÖS-Druck gesenkt. Dies bestätigen die Ergebnisse anderer Autoren, wonach eine Stimulation der  $\alpha$ -Rezeptoren des Sympathikus zu einer Kontraktion des UÖS führt, während  $\beta$ -Rezeptoren eine inhibitorische Funktion entfalten. Im Ruhezustand wird ein großer Teil des UÖS-Druckes durch  $\alpha$ -Rezeptoren stimuliert, während  $\beta$ -Rezeptoren auf den Ruhedruck keinen Einfluß zu haben scheinen (8).

Bei tierexperimentellen Untersuchungen mit Muskelstreifen aus den verschiedenen Teilen des Ösophagus konnte nachgewiesen werden, daß Muskelstreifen aus dem tubulären Ösophagus auf höhere Anfangskonzentrationen von cholinergen Substanzen reagieren als die Sphinktermuskulatur. Diese Unterschiede in der Anfangskonzentration werden auf eine Konzentrationsdifferenz von Rezeptoren zwischen Sphinkter und Ösophaguskulatur erklärt. Die bei den Untersuchungen ebenfalls festgestellte höhere Sensitivität des UÖS für Norepinephrin rührt wahrscheinlich von der größeren adrenergen Versorgung der UÖS-Muskulatur her. Die gesteigerte Sensitivität für Norepinephrin kann aber auch auf Differenzen in der Rezeptoraffinität für Agonisten oder auf einer unterschiedlichen Aufnahme von Agonisten oder auf Differenzen in der enzymatischen Hydrolyse beruhen (8,56).

Zusammenfassend läßt sich über die Innervation des UÖS sagen, daß hinsichtlich seines Ruhetonus sowohl der Sympathikus als auch der Parasympathikus beteiligt sind. Welcher Beitrag dabei den einzelnen Teilen des autonomen Nervensystems zukommt, bleibt in der Literatur noch umstritten.

Die tonussenkende Wirkung von Atropin auf den UÖS wurde anfänglich von Betarello und Mitarbeiter beschrieben (2). Spätere Untersuchungen von Skinner und Lind zeigten, daß die Atropinwirkung beim Menschen stark dosisabhängig ist und bei hohen Atropindosen zu einem Abfall des Sphinkterdruckes führt (43,59).

Bei der Testung von Scopolaminbutylbromid an Versuchspersonen konnte Niemann und Jacob nach Applikation von 5 mg der Substanz bereits nach 2 Minuten eine Drucksenkung von 43% beobachten (47). Nach Administration von ca 20 mg Scopolamin kommt es zu einem Sistieren jeglicher peristaltischer Aktivität von der 2. bis zur 5. Minute.

Dagegen rufen cholinerge Substanzen wie z.B. Acetylcholin, Carbachol und Methacholin eine Sphinkterkontraktion hervor. Die Wirkung, die durch direkte und indirekte Parasympathomimetika hervorgerufen werden, lassen sich durch anticholinerge Substanzen antagonisieren (8,56).

Sympathomimetika vom Typ Phenylephrin führen über ihre  $\alpha$ -adrenerge Wirkung zu einem Anstieg des Sphinkterdruckes. Die hohe Sensivität des UÖS für  $\alpha$ -adrenerge Substanzen wird dabei mit der größeren adrenergen Versorgung und der höheren Rezeptordichte der Sphinktermuskulatur in Zusammenhang gebracht. Eine Stimulation der  $\beta$ -Rezeptoren mit  $\beta$ -adrenergen Substanzen führt zu einer Sphinkterdruckerniedrigung. Dieser tonussenkende Effekt kann durch eine Gabe von Propanolol, einem  $\beta$ -Blocker, aufgehoben werden (8,56).

Über die Beeinflussung des Druckes durch Pharmaka, die am autonomen Nervensystem angreifen, hinaus, besteht weiterhin die Möglichkeit, durch ganglionär angreifende Substanzen auf den Sphinkterdruck Einfluß zu nehmen.

So konnte durch Messung des Sphinkterdruckes bei Rauchern ein signifikanter Druckabfall beobachtet werden. Diese Tatsache würde das häufige Auftreten von Sodbrennen bei Rauchern erklären. Der Effekt von Nicotin läßt sich durch Hexamethonium antagonisieren. Als Wirkungsmechanismus wird ein ganglioplegischer Effekt von Nicotin oder eine Freisetzung von  $\beta$ -adrenergen Catecholaminen diskutiert (13,53). Durch ein weiteres Genußmittel, dem Coffein, läßt sich der Druck in der Sphinkterzone ebenfalls senken, was mit einer Freisetzung von cycl. Amp. erklärt wird (14).

Die nach Alkoholgenuß gehäuft auftretenden Refluxbeschwerden konnten ebenfalls auf eine Erniedrigung des Sphinkterdruckes zurückgeführt werden (32).

Neuerdings wurde durch die Applikation von Metoclopramid bei Refluxpatienten eine Steigerung des Sphinkterdruckes beobachtet. Da sich die Wirkung von Metoclopramid durch Atropin teilweise aufheben läßt, versucht man den Metoclopramideffekt auf eine Sensibilisierung der Verdauungsmuskulatur für Acetylcholin zu erklären (15,40).

Ebenfalls wird nach Vasopressinbehandlung und nach Einnahme des  $H_2$ -Antagonisten, Metiamid, die Sphinktermuskulatur tonussteigernd beeinflusst. Wegen der geringen Vasopressinkonzentration, die schon eine Wirkung am UÖS entfaltet, wird diesem Hormon eine physiologische Rolle zugeschrieben (12,5,).

Die Prostagladine  $E_1$ ,  $E_2$  und  $A_2$  führen wahrscheinlich durch direkten Angriff an der Sphinktermuskulatur je nach Konzentration zu einem unterschiedlichen Sphinkterdruckabfall.

Dabei wird die Möglichkeit in Erwägung gezogen, daß die Prostagladine E entweder über eine Erhöhung des cycl. Amp. Spiegels auf die UÖS-Muskulatur Einfluß nehmen, oder daß Prostagladine

E als Neurotransmitter fungieren (27).

Aufgrund unserer Befunde aus der Doppelblindstudie konnte gezeigt werden, daß Diazepam in einer Dosis von 5 mg und 10 mg angewendet, verglichen mit der Plazebosubstanz zu keiner signifikanten Wirkung auf das Druckprofil des unteren Ösophagus-sphinkters führt. Statt der vermuteten Drucksenkung konnte bei diesen Dosen ein leichter Druckanstieg verzeichnet werden. Aufgrund dieser Befunde lag es nahe, die Dosis von Diazepam zu erhöhen und die Untersuchungsdauer von 50 Minuten auf 120 Minuten zu verlängern. Darüberhinaus wurden zur Frage eines möglichen Einflusses von Diazepam auf den UÖS sofort nach Injektionsbeginn die Sphinkterdrucke in den ersten 10 Minuten postinjectionem gemessen. Erneut war bei diesen Untersuchungen in der Gruppe 2 kein Druckabfall erkennbar. Dagegen zeigten die in Gruppe 2 festgestellten Werte für 10 mg Diazepam einen tendenziösen Anstieg des Sphinkterdruckes, während nach Applikation der 20 mg Dosis eine signifikante Zunahme des Druckes über 90 Minuten auftrat. Die Signifikanz der Werte war besonders zwischen der 50. und 90. Minute ausgeprägt.

Die Werte in der 10 Minutenphase post inektionem der Gruppe II waren uneinheitlich und ließen weder eine anhaltende Zunahme noch eine Abnahme des Sphinkterdruckes erkennen. Die große Streuung der Werte erklärte sich daraus, daß die Drucke während der ersten 10 Minuten nach der Injektion durch nur einen Durchzug in jedem Intervall ermittelt wurden, während im anderen Teil der Studie die Werte aus 5 Durchzügen in jedem Intervall gemittelt wurden. Eine Erklärung für die Diazepamwirkung auf den UÖS kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht gegeben werden, da der Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine noch nicht bekannt ist (26).

Eine  $\beta$ -adrenerge Stimulation des unteren Ösophagussphinkters durch Diazepam ist unwahrscheinlich, da diese mit einem Blutdruckabfall einhergehen würde. Das Blutdruckverhalten wurde bei unseren Probanden und bei den Untersuchungen anderer Autoren (26) durch Diazepam nicht beeinflusst.

Da Diazepam die Magensekretion reduziert, ist eine durch Gastrin verursachte Sphinkterdrucksteigerung ebenfalls unwahrscheinlich (4,54).

Außerdem haben Higgs et al. nachgewiesen, daß eine Senkung der Magenazidität durch Alkalisierung den Sphinkterdruck erhöht, ohne Einfluß auf den Serum-Gastrin-Spiegel zu haben (31).

Inwieweit Diazepam durch einen Eingriff in den  $\gamma$ -Aminobuttersäurestoffwechsel (GABA) oder in die Funktionen von Acetylcholin und Monoaminen im Gehirn auf die glatte Muskulatur Einfluß zu nehmen vermag, kann ebenfalls bisher nicht ausreichend beurteilt werden. Jedenfalls ist eine Verminderung der  $\gamma$ -Aminobuttersäurekonzentration mit einer erhöhten Erregbarkeit des Nervensystems verbunden.

Daraus wurde geschlossen, daß GABA in die Funktion inhibitorischer Neuronen eingreift. Da der Wirkungsmechanismus von Diazepam an der Synapse ebenfalls in einer präsynaptischen Hemmung besteht, wurde dieser Effekt auf einen Einfluß in den GABA-Stoffwechsel zurückgeführt (26,29,50).

Die Zunahme des Sphinkterdruckes wurde in unseren Versuchen also durch ein Medikament bewirkt, daß keinerlei cholinerge Wirkung aufweist und dessen Wirkungsmechanismus daher in einem Angriff auf die übergeordneten autonomen Regulationssysteme im zentralen Nervensystem zu bestehen scheint.

Ein Hinweis darauf bietet unsere Beobachtung, daß bei Versuchspersonen, bei denen durch Diazepam kurzfristig Schlaf induziert wurde, das Sphinkterdruckprofil gleichmäßiger verlief und erhöhte

Drucke, während dieser, wenige Minuten anhaltenden Phasen, kaum auftrat.

Dagegen zeigt der Druckverlauf bei Versuchspersonen, die keine oder nur geringe Müdigkeit verspürten, diese Konstanz der Werte nicht.

Daß der untere Ösophagussphinkter psychisch beeinflussbar ist, geht aus der Arbeit von Nikomanesh und Mitarbeiter hervor, die bei ihren Versuchspersonen durch Biofeedback-Techniken einen Druckanstieg im UÖS um 5,5 mm Hg, bei Refluxpatienten um 1,5 mm Hg beobachten konnten (48).

Weiterhin haben Nagler und Spiro in ihren Untersuchungen darauf hingewiesen, daß im Ösophagus nach Stress und emotionellen Belastungen Kontraktionen ohne peristaltische Wellen auftreten können (46).

Abschließend kann man feststellen, daß weiteren Untersuchungen die eindeutige Klärung der Frage vorbehalten bleiben muß, auf welche Weise Diazepam den Ruhedruck des UÖS erhöht.

## V. Praktische Schlußfolgerung

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß Diazepam in niedrigen Dosierungen (5 und 10 mg i.v.) den UÖS-Druck nicht signifikant beeinflußt, in höherer Dosierung (20 mg i.v.) aber zu einer signifikanten Tonuserhöhung des Sphinkters führt. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Hall und Mitarbeiter ließ sich demnach zeigen, daß Diazepam die Verschlusfunktion des UÖS nicht ungünstig beeinflußt.

Wenngleich keine eindeutige Erklärung für den Einfluß von Diazepam auf den UÖS gegeben wurde, so lassen die vorliegenden Ergebnisse doch den Schluß zu, daß durch Diazepam der Druck in der Sphinkterzone nicht gesenkt wird und damit das Auftreten von einem gastroösophagealen Reflux durch die Einnahme der Substanz unwahrscheinlich ist.

## VI. Zusammenfassung

Über die Wirkung von Diazepam auf den unteren Ösophagussphinkter bestehen bisher unterschiedliche Auffassungen. Hall et al. berichteten 1975 in einer unkontrollierten Studie über eine drucksenkende Wirkung von Diazepam und leiteten daraus eine erhöhte Refluxgefährdung für den Patienten ab. Dieses Ergebnis widerspricht jedoch den Beobachtungen, die Siewert und Jennewein und wir gemacht hatten (30).

Wir untersuchten daher die Wirkung von Diazepam auf den unteren Ösophagussphinkter in einer Doppelblind-crossover-Studie an 18 Versuchspersonen im Alter von 20 - 26 Jahren.

12 Versuchspersonen erhielten an 3 verschiedenen Tagen mit einem Abstand von 48 Stunden 5 oder 10 mg Diazepam (70 bzw 140 µg/kg) oder Placebo innerhalb von 3 Min. i.v. Eine zweite Gruppe von 6 Versuchspersonen erhielt 10 mg oder 20 mg Diazepam (140 bzw. 280 µg). Die Drucke wurden in der ersten Gruppe über 50 Minuten, in der zweiten Gruppe über 120 Minuten registriert.

Die Manometrie wurde mit dem intraluminalen, elektronischen Druckwandlersystem nach Förster et al. durchgeführt. Dabei führte Diazepam in einer Dosierung von 5 mg und 10 mg zu einer Tonuszunahme des UÖS, die im Vergleich zur Placebosubstanz nicht signifikant war. Durch unsere Experimente konnte durch eine Gabe von 20 mg Diazepam i.v. eine statistisch signifikante Drucksteigerung innerhalb von 50 Minuten nach Injektionsbeginn auf  $56,7 \pm 8,5$  ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ) mm Hg gegenüber  $33,6 \pm 4,9$  mm Hg bei Placebogabe erzielt werden. ( $p < 0,05$ ). Der Druckanstieg war von der 40. bis 80. Minute signifikant. Nach 120 Minuten war der Druck bei 20 mg Diazepam wieder auf Drucke abgefallen, wie sie nach Placeboinjektion registriert wurden.

Zusammenfassend läßt sich aufgrund der vorliegenden Daten sagen, daß Diazepam den Tonus des unteren Ösophagussphinkters nicht negativ beeinflußt. In der Dosierung von 5 und 10 mg i.v. hat Diazepam eine geringe, in der Dosierung von 20 mg i.v. jedoch eine signifikant steigernde Wirkung auf den Sphinkterdruck. Deshalb stellt Diazepam nach unseren Beobachtungen keine Kontraindikation bei Patienten mit Refluxkrankheit dar. Außerdem ist das Risiko von Regurgitation und Aspiration bei prämedizierten Patienten nicht vergrößert.

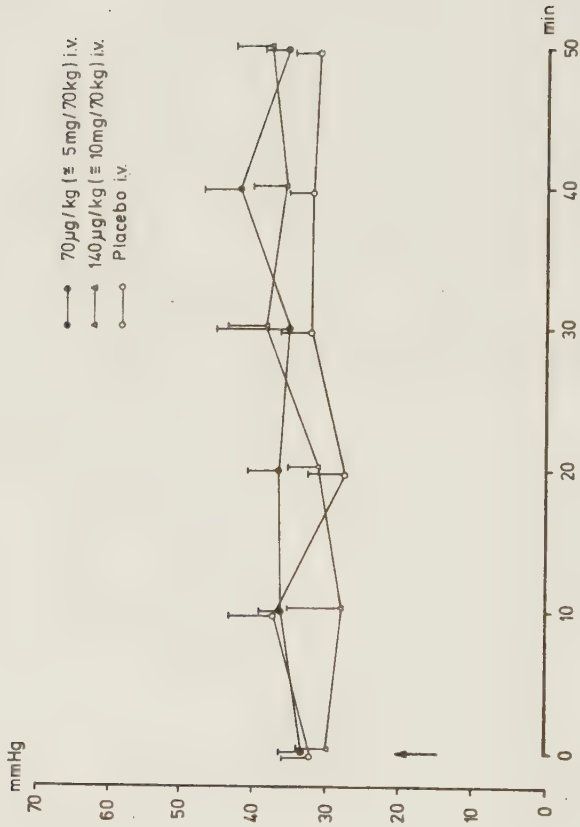


Abb. I. Wirkung von 70 und 140 µg/kg Diazepam i.v. auf den Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters bei 12 gesunden Personen (Gruppe I). Die Werte werden als  $\bar{x} \pm \text{SEM}$  angegeben.

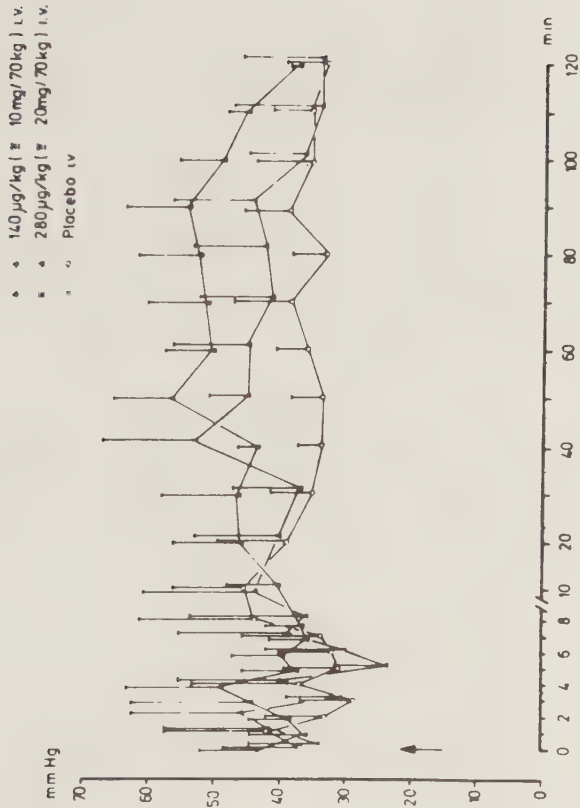


Abb. II. Wirkung von 140 und 280 µg/kg Diazepam i.v. auf den Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters bei 6 gesunden Personen (Gruppe II). Die Werte wurden in  $\bar{x} \pm \text{SEM}$  angegeben. Der Sphinkterdruckanstieg nach 280 µg/kg Diazepam war statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

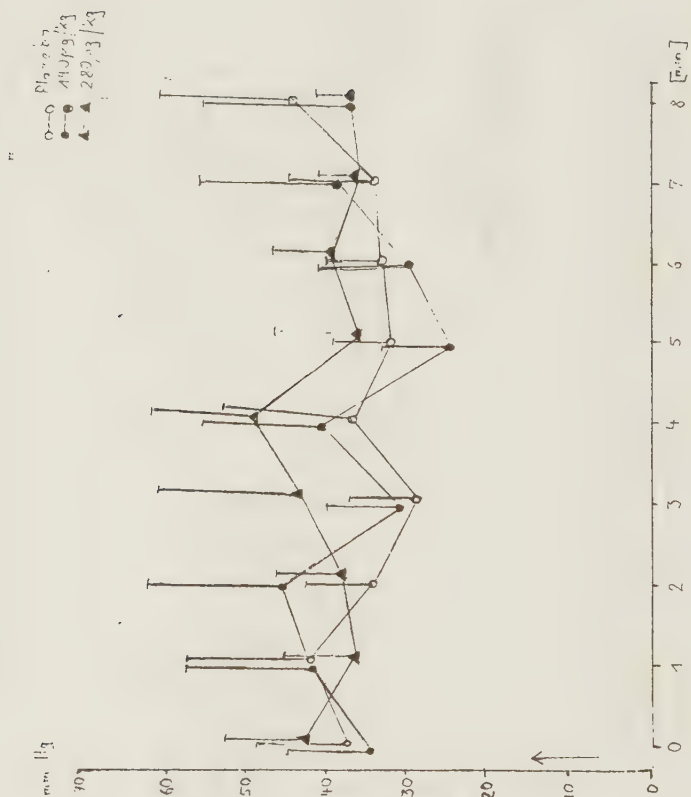


Abb. IV: Wirkung von 140 und 280 µg/kg Diazepam auf den Ruhedruck des unteren Ösophagusphinkters bei 6 gesunden Personen während der ersten 8 Min. post iniektionem (Gruppe II). Diese Werte wurden durch jeweils einen Durchzug in jedem Intervall ermittelt und als  $\bar{x} \pm \text{SEM}$  angegeben. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Gruppe I Tab. I: Wirkung von Plazebo auf den Ruhedruck des U Ö S  
Werte in mm Hg

| Prob. 1. Ausg. | 2. Ausg.                      | 10. Min.                      | 20. Min.                     | 30. Min.                      | 40. Min.                      | 50. Min.                                                       |
|----------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 1              | 36/32/42/28/36<br>X=34,8±5,21 | 39/45/40/38/31<br>x=38,8±5,02 | 32/35/31/42/35<br>x=35,0±4,3 | 35/36/41/48/43<br>x=40,6±5,31 | 42/45/36/43/49<br>x=43,0±4,74 | 46/43/55/46/45<br>x=47,0±4,74<br>55/65/43/46/55<br>x=52,8±8,67 |
| 2              | 28/22/22/18/19/20             | 26/18/22/15                   | 22/21/21/21/23               | 23/20/19/15/20                | 23/26/22/26/22                | 27/20/23/24/24                                                 |
|                | x=21,8±3,89                   | x=20,2±4,14                   | x=21,6±0,89                  | x=19,4±2,88                   | x=23,8±2,04                   | x=23,6±2,5                                                     |
| 3              | 26/38/56/30/63                | 31/61/32/44/70                | 33/22/42/41/44               | 31/33/51/78/35                | 38/40/36/48/39                | 40/34/88/50/33                                                 |
|                | x=42,6±16,21                  | x=47,6±17,41                  | x=36,4±9,07                  | x=45,6±19,76                  | x=40,2±4,60                   | x=49,0±22,82                                                   |
| 4              | 18/58/25/27/44                | 25/22/30/28/29                | 31/33/30/31/32               | 58/20/23/41/30                | 22/18/26/24/30                | 23/32/30/29/20                                                 |
|                | x=34,4±16,28                  | x=26,8±3,27                   | x=31,4±1,14                  | x=34,4±15,46                  | x=24±4,47                     | x=26,8±5,06                                                    |
| 5              | 8/8/12/10/10                  | 10/10/8/11/35                 | 8/12/8/9/20                  | 7/9/6/12/10                   | 8/10/10/11/9                  | 20/8/8/13/10                                                   |
|                | x=9,6±1,67                    | x=14,8±11,34                  | x=11,4±5,07                  | x=8,8±2,38                    | x=9,6±1,14                    | x=11,8±5,01                                                    |
| 6              | 20/20/30/19/19                | 30/21/30/56/22                | 33/30/30/24/30               | 18/29/12/17/14                | 20/15/15/22/28                | 19/19/19/29/29                                                 |
|                | x=21,6±4,72                   | x=31,8±14,18                  | x=29,4±3,28                  | x=18,0±6,59                   | x=20±5,43                     | x=23±5,47                                                      |
| 7              | 42/40/41/41/30                | 11/16/22/29/26                | 20/22/25/27/29               | 29/22/22/17/25                | 32/20/32/31/26                | 22/27/30/39/33                                                 |
|                | x=38,8±4,96                   | x=20,8±7,32                   | x=24,6±3,64                  | x=21,0±4,12                   | x=28,2±5,21                   | x=30,2±6,37                                                    |
| 8              | 20/20/38/19/65                | 28/21/68/19/20                | 16/19/11/18/18               | 20/16/16/19/19                | 22/20/64/22/60                | 16/19/80/18/19                                                 |
|                | x=32,4±19,88                  | x=31,2±20,87                  | x=16,4±3,20                  | x=18±1,87                     | x=67,6±23,33                  | x=30,4±27,75                                                   |
| 9              | 48/50/48/71/48                | 59/81/51/69/59                | 43/46/40/60/53               | 65/50/60/42/28                | 70/49/47/35/41                | 52/45/31/31/52                                                 |
|                | x=53±10,09                    | x=58±6,57                     | x=48,4±8,08                  | x=49±14,73                    | x=48,4±13,25                  | x=42,2±10,61                                                   |
| 10             | 22/16/26/17/21                | 23/26/24/23/29                | 28/25/58/14/25               | 17/20/22/33/16                | 13/18/17/43/18                | 58/23/29/19/19                                                 |
|                | x=20,4±4,03                   | x=25,0±5,54                   | x=30,0±16,53                 | x=21,6±6,8                    | x=21,8±12,02                  | x=29,6±16,39                                                   |
| 11             | 43/65/41/24/27                | 22/20/25/19/63                | 58/59/86/43/53               | 33/50/15/25/58                | 32/46/25/25/29                | 18/45/22/25/35                                                 |
|                | x=40±16,27                    | x=29,8±18,7                   | x=59,8±15,95                 | x=36,2±17,86                  | x=31,4±8,67                   | x=29±10,93                                                     |
| 12             | 55/40/50/42/57                | 40/40/28/60/56                | 62/50/48/56/55               | 42/43/38/92/53                | 50/46/51/50/91                | 52/40/41/50/39                                                 |
|                | x=48,8±7,59                   | x=44,8±13,08                  | x=54,2±5,49                  | x=53,6±22,16                  | x=57,6±18,76                  | x=44,4±6,10                                                    |
| + SEM          | 33,18±3,68                    | 32,46±3,66                    | 37,38±6,15                   | 27,98±4,72                    | 32,13±3,93                    | 32,25±3,23                                                     |
|                |                               |                               |                              |                               |                               | 31,45±3,34                                                     |

Gruppe I Tab. II: Wirkung von 5 mg Diazepam auf den Ruhedruck des U Ö S  
Werte in mm Hg

| Prob.             | 1. Ausgangswert | 2. Ausgangswert | 10. Min.       | 20. Min.       | 30. Min.        | 40. Min.         | 50. Min.       |
|-------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|----------------|
| 1                 | 10/26/22/43/29  | 22/22/55/38/33  | 31/45/41/52/65 | 46/35/45/50/40 | 42/50/33/46/60  | 30/60/62/42/44   | 52/32/30/39/33 |
|                   | x=26,0+11,93    | x=34,0+13,65    | x=46,8+12,69   | x=43,2+5,8     | x=46,2+9,95     | x=47,6+13,37     | x=37,2+8,52    |
| 2                 | 11/33/19/21/21  | 20/30/31/27/23  | 37/29/25/43/42 | 33/33/36/42/46 | 33/32/26/28     | 33/20/31/45/28   | 43/53/27/37/26 |
|                   | x=21,0+7,87     | x=26,2+4,65     | x=35,2+7,94    | x=38,0+5,78    | x=30,6+3,56     | x=41,4+23,92     | x=37,2+11,32   |
| 3                 | 14/15/15/39/19  | 16/22/22/16/19  | 28/74/29/34/32 | 29/43/42/43/44 | 60/39/65/52/50  | 51/75/45/32/37   | 65/34/38/37/36 |
|                   | x=20,4+10,57    | x=19,0+3,0      | x=39,4+19,48   | x=40,2+6,3     | x=53,2+9,98     | x=48,0+16,76     | x=42,0+18,94   |
| 4                 | 64/19/63/74/23  | 39/58/22/24/24  | 78/48/30/35/40 | 63/58/95/45/92 | 25/25/25/26/25  | 19/21/22/72/23   | 20/21/21/21/30 |
|                   | x=43,6+25,59    | x=33,4+15,35    | x=46,2+18,97   | x=70,6+21,93   | x=25,2+0,44     | x=32,6+22,21     | x=22,6+4,15    |
| 5                 | 33/30/33/40/30  | 30/30/23/40/22  | 20/20/18/20/15 | 30/22/18/12/21 | 25/12/15/20/15  | 12/15/22/20/20   | 15/18/20/15/13 |
|                   | x=23,2+4,03     | x=29,0+7,21     | x=18,6+2,19    | x=20,6+6,54    | x=17,4+5,12     | x=17,8+4,14      | x=16,2+2,77    |
| 6                 | 24/27/20/30/28  | 10/20/30/27/23  | 27/35/26/42/30 | 30/28/31/30/19 | 33/29/30/26/33  | 16/32/25/22/36   | 46/25/45/52/32 |
|                   | x=25,8+3,89     | x=22,0+7,71     | x=32,0+6,59    | x=27,6+4,92    | x=30,2+2,94     | X=26,2+7,94      | x=40,0+11,11   |
| 7                 | 33/24/45/29/19  | 25/25/30/30/36  | 31/30/28/26/27 | 31/28/31/32/22 | 41/35/40/32/38  | 48/50/55/55/43   | 37/23/41/40/29 |
|                   | x=30,0+9,89     | x=29,2+4,54     | x=28,4+2,07    | x=28,8+4,08    | x=37,2+5,70     | x=47,8+5,06      | x=34,0+7,74    |
| 8                 | 38/85/90/23/29  | 28/52/31/70/32  | 28/32/32/55/30 | 41/35/29/31/28 | 30/29/29/62/29  | 29/23/68/30/23   | 23/30/31/81/25 |
|                   | x=53+31,99      | x=42,6+18,02    | x=35,4+11,08   | x=32,8+5,31    | x=35,8+14,65    | x=34,6+18,95     | x=38,0+24,25   |
| 9                 | 28/15/15/17/33  | 32/40/62/42/41  | 61/38/38/59/31 | 38/41/48/23/30 | 49/40/40/27/25  | 41/45/43/46/29   | 31/20/14/32/32 |
|                   | x=21,6+8,35     | x=43,4+11,12    | x=45,4+13,64   | x=36,0+9,72    | x=36,2+10,03    | x=40,6+7,30      | x=25,8+8,31    |
| 10                | 32/36/29/45/24  | 41/42/35/43/29  | 21/21/22/19/19 | 32/50/19/71/46 | 51/19/29/30/35  | 80/57/26/61/92   | 35/59/74/43/20 |
|                   | x=33,2+7,91     | x=38,0+5,91     | x=20,4+1,34    | x=43,6+19,60   | X=32,8+11,71    | x=63,2+25,19     | x=46,2+20,96   |
| 11                | 18/28/22/43/18  | 14/42/43/18/30  | 60/24/52/53/30 | 22/20/14/14/15 | 25/18/29/29/19  | 80/20/30/29/25   | 26/27/36/15/51 |
|                   | x=25,8+10,44    | x=29,4+13,33    | x=43,8+15,78   | x=17+3,74      | x=24+5,29       | x=24,8+4,76      | x=31+13,43     |
| 12                | 50/43/51/52/45  | 51/51/54/53/56  | 43/40/43/43/46 | 52/46/50/37/45 | 48/100/38/73/50 | 72/103/55/102/95 | 57/56/58/98/68 |
|                   | x=48,2+3,96     | x=53+2,12       | x=43+2,12      | x=44,2+4,76    | x=52,2+14,79    | x=81+21,55       | x=58,4+4,39    |
| $\bar{x} \pm$ SUM | 32,23+3,32      | 33,26+2,79      | 36,21+2,82     | 36,88+4,0      | 35,10+10,14     | 42,13+5,04       | 35,71+3,22     |

Gruppe I Tab. III: Wirkung von 10 mg Diazepam auf den Ruhedruck des UÖS  
Werte in mm Hg

| Prob.  | 1. Ausgangswert | 2. Ausgangswert | 10. i.in.      | 20. Min.       | 30. Min.        | 40. Min.        | 50. i.in.      |
|--------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 1      | 23/15/12/13/24  | 53/40/24/35/32  | 32/39/38/32/34 | 33/33/33/32/33 | 32/45/120/45/50 | 75/100/42/55/48 | 52/80/75/35/68 |
|        | x=17,4+5,68     | x=36,8+10,75    | x=35,0+5,31    | x=32,6+0,54    | x=57,8+35,38    | x=64,0+23,65    | x=62,0+18,42   |
| 2      | 22/26/22/15/24  | 20/25/28/28/44  | 19/19/16/16/17 | 29/26/26/27/27 | 22/22/22/24/26  | 22/22/20/20/24  | 23/32/30/29    |
|        | x=21,8+4,14     | x=29,0+9,40     | x=17,4+1,51    | x=27,0+1,22    | x=23,2+1,78     | x=21,6+1,67     | x=28,5+3,87    |
| 3      | 14/17/17/21/15  | 22/19/12/33/16  | 32/25/22/26/22 | 25/26/25/25/27 | 33/33/48/58/69  | 36/31/35/40/38  | 35/34/42/32/33 |
|        | x=16,8+2,68     | x=20,4+7,95     | x=25,4+4,09    | x=25,6+0,89    | x=48,2+15,73    | x=36,0+3,39     | x=35,2+3,96    |
| 4      | 12/16/18/20/13  | 16/22/32/28/29  | 22/35/43/38/30 | 45/30/48/33/36 | 46/48/48/65/59  | 62/39/32/35/35  | 28/32/37/35/38 |
|        | x=15,3+3,34     | x=25,4+6,38     | x=33,6+8,01    | x=38,4+7,76    | x=53,2+8,34     | x=40,6+12,21    | x=34,0+4,06    |
| 5      | 15/25/12/7/7    | 9/7/9/10/11     | 7/10/9/8/4     | 6/10/7/7/6     | 5/5/5/3/10      | 11/12/12/21/9   | 13/12/20/20/19 |
|        | x=13,2+7,42     | x=9,2+1,48      | x=5,6+2,30     | x=7,02+1,64    | x=5,6+2,60      | x=13,0+4,63     | x=16,3+3,96    |
| 6      | 23/23/25/31/20  | 25/30/33/32/10  | 46/25/45/34/20 | 30/35/20/25/25 | 26/26/29/20/31  | 29/38/22/30/32  | 22/21/25/18/20 |
|        | y=24,4+4,09     | x=26,0+9,46     | x=34,00+11,64  | x=27,0+5,70    | x=26,4+4,15     | x=30,2+5,76     | x=22,6+3,64    |
| 7      | 13/10/12/16/11  | 11/13/8/8/8     | 8/8/7/7/7      | 13/11/12/10/10 | 16/11/10/10/12  | 9/10/14/12/8    | 12/9/12/10/14  |
|        | x=12,4+2,30     | x=9,6+2,30      | x=7,4+0,54     | x=11,2+1,30    | x=11,8+2,48     | x=10,6+2,40     | x=11,4+1,94    |
| 8      | 20/38/30/32/28  | 40/35/30/50/20  | 32/70/35/60/35 | 33/28/28/32/39 | 35/70/30/30/35  | 28/27/25/65/50  | 65/29/29/29/29 |
|        | x=29,6+6,54     | x=35,0+11,18    | x=46,4+17,38   | x=32,0+4,52    | x=40+16,95      | x=36,2+16,11    | x=36,2+16,09   |
| 9      | 46/44/56/34/52  | 49/72/39/53/41  | 43/51/54/45/48 | 66/68/70/67/68 | 73/50/68/66/62  | 50/76/68/68/54  | 45/73/69/71/72 |
|        | x=46,04+8,41    | x=50,3+13,16    | x=49,4+5,44    | x=67,0+1,48    | x=63,8+8,67     | x=63,2+10,82    | x=66,0+10,82   |
| 10     | 22/28/30/16/30  | 56/32/23/30/13  | 21/27/22/25/25 | 29/29/79/33/32 | 63/33/46/36/58  | 29/50/22/31/91  | 79/51/38/61/36 |
|        | x=25,2+6,09     | x=31,3+15,46    | x=22,8+2,38    | x=40,4+21,65   | x=47,2+13,17    | x=44,6+27,93    | x=63+20,96     |
| 11     | 27/18/67/22/15  | 45/41/50/66/68  | 61/22/33/35/28 | 40/29/29/31/40 | 35/27/34/31/42  | 37/28/29/43/48  | 38/31/42/38/31 |
|        | x=41,8+28,61    | x=55+12,30      | x=35,0+14,95   | x=33,3+5,71    | x=32,8+5,54     | x=37+8,68       | x=36+4,64      |
| 12     | 65/32/28/42/48  | 33/28/27/35/32  | 16/25/20/22/22 | 28/28/51/24/32 | 45/23/53/70/58  | 40/31/26/28/35  | 69/37/44/25/25 |
|        | x=43+14,62      | x=32+4,63       | x=21+3,31      | x=32,6+10,66   | x=49,8+17,51    | x=32+5,61       | x=40+18,13     |
| Σ + SM | 25,65+3,48      | 30,0+3,95       | 28+3,91        | 31,3+4,38      | 38,4+5,31       | 35,75+4,81      | 37,64+5,15     |

Gruppe II, Tab. IV: Wirkung von Plazebo auf den Ruhedruck des U Ö S  
Werte in mm Hg

| rob. 1. | Ausgangswert   | 2. Ausgangswert | 10. Min.        | 20. Min.          | 30. Min.           | 40. Min.       | 50. Min.       |
|---------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------|--------------------|----------------|----------------|
| 1       | 48/48/63/41/42 | 47/50/112/49/46 | 48/88/80/110/67 | 102/105/58/102/67 | 44/52/27/50/59     | 52/50/27/59/44 | 38/60/88/49    |
|         | x=48,4+8,79    | x=60,8+28,66    | x=78,6+23,16    | x=86,8+22,44      | x=46,4+12,09       | x=46,4+12,09   | x=56,2+19,41   |
| 2       | 76/30/25/62/50 | 82/90/43/90/102 | 30/88/61/104/42 | 52/46/38/38/39    | 100/89/40/32/36/34 | 58/34/57/30/34 | 34/34/58/35    |
|         | x=48,6+21,41   | x=81,4+22,62    | x=65+30,90      | x=42,6+6,22       | x=59,4+32,40       | x=38,2+11,23   | x=38,2+11,23   |
| 3       | 22/53/22/33/23 | 25/18/74/31/28  | 25/80/57/40/110 | 45/35/33/25/38    | 22/26/30/51/23     | 91/30/22/23/23 | 55/20/32/22/22 |
|         | x=30,6+13,35   | x=35,2+22,21    | x=62,4+33,56    | x=35,2+1,29       | x=30,4+11,92       | x=37,8+29,91   | x=30,2+14,63   |
| 4       | 17/18/15/15/17 | 18/22/22/16/15  | 28/32/30/26/32  | 31/31/45/33/23    | 20/30/25/32/29     | 29/31/19/26/18 | 26/43/14/17    |
|         | x=16,4+1,34    | x=18,6+3,28     | x=29,6+2,60     | x=32,6+1,92       | x=27,2+4,76        | x=22,6+9,07    | x=27,2+12,31   |
| 5       | 6/5/6/7/7      | 8/8/12/1/9      | 14/9/9/30/31    | 20/6/13/15/9      | 43/12/10/12/23     | 18/48/8/40/58  | 22/33/10/15    |
|         | x=6,2+0,83     | x=8,8+1,92      | x=18,6+11,05    | x=12,6+5,41       | x=20+13,83         | x=34,4+20,85   | x=23,2+11,21   |
| 6       | 13/15/16/17/16 | 15/17/18/18/18  | 19/25/20/22/19  | 22/23/21/22/29    | 20/27/30/20/30/25  | 29/25/23/28/25 | 33/25/23/23    |
|         | x=15,4+1,51    | x=17,2+1,30     | x=21+2,54       | x=24,6+3,20       | x=23,6+4,15        | x=26+2,44      | x=26,6+4,33    |
| ± SEM   | 27,6+7,36      | 37+11,68        | 45,86+10,58     | 39,06+10,54       | 35,35+5,84         | 34,2+3,6       | 33,6+4,89      |

| rob. 60. | Min.           | 70. Min.        | 80. Min.       | 90. Min.        | 100. Min.      | 110. Min.       | 120. Min.    |
|----------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|--------------|
| 1        | 38/88/47/60/48 | 48/88/80/67/110 | 38/88/60/47/48 | 70/42/100/48/52 | 44/27/52/50/59 | 47/112/50/49/46 | 38/89/48/60  |
|          | x=56,2+19,42   | x=78,6+23,16    | x=56,2+19,42   | x=42,4+23,46    | x=46,4+12,09   | x=60,8+28,66    | x=56,2+19,42 |
| 2        | 34/34/58/30/35 | 34/58/35/30/34  | 52/46/38/38/39 | 100/40/89/32/36 | 27/27/56/52/68 | 76/25/30/62/50  | 52/46/38/38  |
|          | x=38,2+11,23   | x=38,2+11,23    | x=42,6+6,22    | x=59,4+32,40    | x=46+18,31     | x=48,6+21,41    | x=42,6+6,22  |
| 3        | 55/32/20/22/22 | 45/33/35/25/38  | 55/32/22/20/22 | 91/22/23/23/30  | 22/26/30/51/23 | 25/18/74/31/28  | 55/22/22/20  |
|          | x=30,2+14,63   | x=35,2+1,29     | x=30,2+14,63   | x=37,8+29,91    | x=30,4+11,92   | x=35,2+22,21    | x=30,2+14,63 |
| 4        | 41/22/15/22/26 | 25/26/22/16/16  | 35/15/17/15/19 | 15/24/28/25/25  | 15/18/22/20/18 | 19/22/26/28/21  | 18/26/19/25  |
|          | x=25,2+9,67    | x=21+1,79       | x=20,2+8,43    | x=23,4+4,92     | x=18,6+2,60    | x=23,2+3,70     | x=21+4,19    |
| 5        | 50/19/32/48/55 | 57/14/55/33/21  | 22/37/36/15/16 | 22/38/13/18/32  | 17/18/18/32/28 | 31/21/22/9/31   | 18/32/13/30  |
|          | x=40,8+14,92   | x=36+19,49      | x=25,2+10,66   | x=24,6+10,23    | x=22,6+6,91    | x=22,8+9,06     | x=25,9+10,20 |
| 6        | 28/22/28/26/26 | 23/21/22/27/27  | 16/26/24/28/30 | 32/33/33/35/32  | 27/15/17/22/22 | 24/23/24/23/22  | 18/22/22/23  |
|          | x=26+2,44      | x=24+2,82       | x=24,8+5,40    | x=33+1,22       | x=20,6+4,72    | x=23,2+0,83     | x=22,6+3,57  |
| ± SEM    | 36,1+4,8       | 38,88+8,47      | 33,2+5,58      | 39,2+7,2        | 35,8+9,2       | 35,6+6,7        | 33,6+6,86    |

Gruppe II, Tab. V: Wirkung von 10 mg Diazepam auf den Ruhedruck des U Ö S  
 Werte in mm Hg

| rob.           | 1. Ausgangswert  | 2. Ausganswert   | 10. Min.          | 20. Min.         | 30. Min.        | 40. Min.         | 50. Min.        |
|----------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| 1              | 31/32/32/88/100  | 58/96/45/100/88  | 70/103/92/85/83   | 42/28/98/19/59   | 26/90/35/86/82  | 104/104/95/95/75 | 50/103/95/95/4  |
|                | x=56,6+34,4      | 77,8+24,86       | x=86,6+12,13      | x=61,2+28,04     | x=63,3+30,69    | x=94,6+11,84     | x=73,2+20,8     |
| 2              | 23/27/41/62/10   | 51/29/70/29/31   | 31/43/26/22/26    | 25/35/12/28/28   | 39/23/26/61/25  | 79/39/48/32/49   | 44/30/18/61/4   |
|                | x=33,6+19,8      | x=42+18,19       | x=29+8,14         | x=37,6+19,57     | x=34,8+15,44    | x=49,4+17,95     | x=53+16,32      |
| 3              | 38/28/38/32/49   | 52/39/85/44/35   | 130/100/88/118/93 | 93/122/104/102   | 118/95/48/33/52 | 98/102/104/90/82 | 89/58/61/125/45 |
|                | x=37,0+7,93      | x=46,6+22        | x=105,8+17,66     | x=93,4+28,5      | x=69,2+35,71    | x=95,2+9,12      | x=75,6+31,42    |
| 4              | 12/14/14/14/15   | 14/17/17/17/17   | 18/15/17/17/15    | 15/12/16/20/22   | 16/22/23/28/22  | 25/24/28/26/24   | 32/22/23/26/2   |
|                | x=13,2+1,09      | x=16,4+1,34      | x=16,4+1,34       | x=17+4           | x=22,2+4,26     | x=25,4+1,67      | x=25,4+3,97     |
| 5              | 8/5/6/7/9        | 10/25/17/8/13    | 14/11/16/14/14    | 9/13/12/14/48    | 12/13/13/13/13  | 14/31/45/12/58   | 28/12/36/18/1   |
|                | x=7+1,58         | x=14,6+6,73      | x=13,8+1,78       | x=19,2+16,2      | x=12,8+0,44     | x=32+19,81       | x=21,2+10,54    |
| 6              | 13/10/7/10/12/   | 7/7/7/7/8        | 12/12/13/12/13    | 14/12/18/14/16   | 13/16/28/18/15  | 23/23/26/22/24   | 22/16/19/18/1   |
|                | x=10,4+2,30      | x=7,2+0,44       | x=12,4+0,54       | x=14,8+2,28      | x=18+5,87       | x=23,6+1,51      | x=18+2,44       |
| 7              | SEM 26,23+7,88   | 34+10,88         | 44+16,92          | 40,53+12,83      | 37,3+9,90       | 53,36+13,70      | 45,23+11,27     |
| Prob. 60. Min. | 70. Min.         | 80. Min.         | 90. Min.          | 100. Min.        | 110. Min.       | 120. Min.        |                 |
| 1              | 56/28/90/32/32   | 35/83/32/32/32   | 62/31/83/68/81    | 80/80/40/55/43   | 28/12/63/60/88  | 39/30/45/50/41   | 36/32/44/40/2   |
|                | x=47,6+26,16     | x=42,8+22,5      | x=65+20,94        | x=59,6+19,44     | x=62,2+22       | x=39             | x=36            |
| 2              | 26/15/30/38/45   | 36/38/33/33/36   | 36/30/26/33/40    | 75/70/60/51/39   | 39/25/32/42/39  | 30/27/33/40/20   | 35/33/30/30/3   |
|                | x=22,8+19,43     | x=35,2+2,16      | x=33+5,38         | x=55+19,24       | x=35,4+6,87     | x=30             | x=35,1          |
| 3              | 108/91/104/85/40 | 133/118/91/52/72 | 104/101/93/82/36  | 98/103/104/66/89 | 103/25/79/51/51 | 112/105/20/72/64 | 79/19/112/63/81 |
|                | x=85,6+27,15     | x=93,2+32,98     | x=83,2+27,72      | x=92+15,70       | x=62,8+31,67    | x=74,6+36,82     | x=70,2+33,85    |
| 4              | 25/22/20/16/17   | 18/28/17/17/23   | 17/18/22/21/17    | 17/23/25/18/24   | 18/20/23/18/18  | 26/20/15/16/21   | 25/18/16/21/1   |
|                | x=20+3,67        | x=20,6+4,82      | x=19+2,34         | x=21,4+3,64      | x=19,4+2,19     | x=19,6+4,3       | x=19,6+3,50     |
| 5              | 23/22/41/23/22   | 36/11/55/53/44   | 52/18/17/35/48    | 23/19/25/28/19   | 20/25/20/23/17  | 18/26/18/17/39   | 28/32/23/32/2   |
|                | x=26,2+8,28      | x=39,8+17,79     | x=34+16,32        | x=22,8+3,81      | x=21+3,08       | x=23,6+9,34      | x=27,2+5,06     |
| 6              | 18/21/26/13/20   | 22/22/17/13/24   | 22/22/17/24/23    | 25/28/13/10/13   | 18/23/23/17/23  | 22/23/23/22/14   | 15/20/19/1      |
|                | x=19,6+4,72      | x=19,6+4,50      | x=23+4,30         | x=17,8+8,10      | x=20,8+3,03     | x=20,8+3,83      | x=18,6+2,07     |
| 7              | SEM 40,3+10,28   | 41,86+11,04      | 42,86+10,45       | 44,76+12,03      | 36,93+8,45      | 34,65+13,34      | 34,05+12,39     |

Gruppe II, Tab. VI: Wirkung von 20 mg Diazepam auf den Ruhedruck des U Ö S  
 Werte in mm Hg

| prob. | 1. Ausgangswert | 2. Ausgangswert                  | 10. Min.         | 20. Min.          | 30. Min.          | 40. Min.       | 50. Min.       |
|-------|-----------------|----------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|----------------|----------------|
| 1     | 65/60/92/58     | 110/62/61/71                     | 52/110/42/82/103 | 115/115/118/32/59 | 130/115/90/49/120 | 52/63/51/51/40 | 115/112/118/71 |
|       | x=68,75±15,17   | x=76±23,10                       | x=77,8±30,15     | x=97,8±26,24      | x=100,8±32,49     | x=52,4±10,01   | x=97,2±24,46   |
| 2     | 46/43/35/41/50  | 53/72/39/35                      | 30/32/32/28/27   | 28/28/29/29/28    | 28/27/28/30/25    | 45/88/40/40/40 | 48/40/64/51/6  |
|       | x=43±5,61       | x=49,75±16,72                    | x=30±2,54        | x=28,4±0,54       | x=27,6±1,81       | x=42,6±31,2    | x=54,1±11,83   |
| 3     | 83/44/83/42/44  | 81/82/43/25/56                   | 42/29/38/33/34   | 40/40/29/33/39    | 35/28/38/32/33    | 38/35/85/41/41 | 70/53/35/35/2  |
|       | x=59,2±21,74    | x=57,6±24,85                     | x=35,2±4,46      | x=36,2±4,96       | x=32,2±3,70       | x=48±20,83     | x=44±11,37     |
| 4     | 21/48/15/19/17  | 44/15/26/25/26                   | 28/28/23/29/28   | 31/27/33/34/41    | 44/39/36/35/38    | 37/35/38/33/39 | 35/49/61/50/5  |
|       | x=24,6±30,50    | x=27,2±10,47                     | x=23,2±9,44      | x=33,2±5,11       | x=30,4±3,50       | x=36,4±2,40    | x=45,1±11,88   |
| 5     | 23/29/25/27/19  | 36/23/23/23/23                   | 55/32/31/31/36   | 42/42/38/48/51    | 54/43/53/52/47    | 66/42/42/41/48 | 55/51/46/68/61 |
|       | x=24,6±3,34     | x=23,6±1,34                      | x=37±10,27       | x=44,2±5,21       | x=49,8±4,65       | x=47,8±10,54   | x=57,6±10,01   |
| 6     | 12/3/6/5/       | 22/26/27/33/29                   | 36/33/32/43/30   | 39/33/39/33/38    | 31/32/32/30/32    | 30/31/38/41/41 | 46/36/42/42/4  |
|       | x=27,4±6,03     | x=34,8±5,06                      | x=36,4±3,13      | x=36,4±3,13       | x=31,4±0,89       | x=36,2±5,35    | x=41,1±3,57    |
| SEM   | 44,03±8,18      | 43,59±8,62                       | 40,5±7,61        | 46,03±10,60       | 46,7±11,31        | 43,9±2,72      | 56,7±0,52      |
| prob. | 60. Min.        | 70. Min.                         | 80. Min.         | 90. Min.          | 100. Min.         | 110. Min.      | 120. Min.      |
| 1     | 61/90/78/32/96  | 90/128/76/82/62/112/85/75/52/112 | 100/100/58/122/  | 63/61/103/64/     | 60/63/55/67/66    | 50/49/57/50/4  |                |
|       | x=71,4±25,7     | x=87,6±24,79                     | x=87,2±25,60     | x=87,4±28,73      | x=76,8±19,70      | x=62,5         | x=50,3         |
| 2     | 42/68/40/41/48  | 40/43/40/47                      | 65/40/58/50      | 63/46/53/59/72    | 72/40/40/40/81    | 28/25/30/20/40 | 25/20/21/40/7  |
|       | x=47,8±11,71    | x=42,5±3,31                      | x=53,25±10,75    | x=54,6±13,16      | x=54,6±20,24      | x=23,6         | x=25,5         |
| 3     | 27/28/27/31/29  | 29/36/43/36/36                   | 40/43/31/30/22   | 71/29/22/32/29    | 26/27/72/23/69    | 85/72/48/36/30 | 30/28/33/35/5  |
|       | x=28,4±1,67     | x=36,0±4,94                      | x=33,2±8,40      | x=36,6±19,57      | x=45,4±24,80      | x=54,2±23,56   | x=36,0±10,41   |
| 4     | 32/55/55/48/36  | 24/40/47/27/30                   | 26/29/32/43/40   | 39/39/30/55/45    | 40/43/38/37/42    | 31/29/36/47/55 | 31/42/37/46/4  |
|       | x=45,2±10,70    | x=32,4±7,70                      | x=34±7,24        | x=41,6±9,20       | x=40±2,54         | x=39,6±11,08   | x=39,4±5,68    |
| 5     | 46/71/80/78/78  | 65/71/82/42/85                   | 58/86/85/65/58   | 51/68/81/85/88    | 42/32/98/35/33    | 55/48/43/43/37 | 38/30/35/48/3  |
|       | x=70,6±14,1     | x=69±17,13                       | x=70,4±14,08     | x=74,6±15,24      | x=48±23,22        | x=45,2±6,72    | x=37,3±5,57    |
| 6     | 43/42/43/43/40  | 40/42/40/40/46                   | 40/38/40/40/37   | 35/30/33/33/36    | 43/38/32/28/23    | 35/50/37/47/47 | 40/38/33/38/3  |
|       | x=42,2±1,30     | x=41,5±2,60                      | x=39±1,41        | x=33,4±2,30       | x=32,8±7,91       | x=43,2±6,72    | x=30,4±0,89    |
| SEM   | 50,93±6,93      | 51,51±8,96                       | 52,84±9,01       | 54,7±9,01         | 49,26±6,29        | 45,55±3,10     | 37,9±9,71      |

Gruppe II, Tab. VII:  
Einfluß von Plazebo, 10 mg und 20 mg Diazepam auf den Ruhedruck des U Ö S  
1.-8. Min. nach der Infektion  
Werte in mm Hg

| Prob.              | Substanz       | 1. Min.           | 2. Min.           | 3. Min.           | 4. Min.           | 5. Min.          | 6. Min.           | 7. Min.           | 8. Min.          |
|--------------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 1                  | Plazebo        | 100               | 56                | 40                | 115               | 38               | 52                | 90                | 125              |
| 2                  | "              | 78                | 64                | 60                | 35                | 33               | 60                | 40                | 40               |
| 3                  | "              | 23                | 33                | 30                | 18                | 65               | 25                | 25                | 39               |
| 4                  | "              | 16                | 18                | 20                | 20                | 25               | 22                | 15                | 34               |
| 5                  | "              | 9                 | 8                 | 5                 | 17                | 6                | 13                | 11                | 10               |
| 6                  | "              | 23                | 20                | 18                | 19                | 21               | 22                | 23                | 16               |
| $\bar{x} \pm S.E.$ | "              | 42,33 $\pm$ 15,31 | 33,16 $\pm$ 9,18  | 20,83 $\pm$ 7,90  | 31,33 $\pm$ 15,82 | 31,33 $\pm$ 8,13 | 32,33 $\pm$ 7,75  | 34 $\pm$ 11,96    | 44 $\pm$ 17,03   |
| 1                  | 10 mg Diazepam | 110               | 63                | 82                | 103               | 39               | 29                | 82                | 35               |
| 2                  | "              | 55                | 78                | 29                | 34                | 25               | 24                | 26                | 28               |
| 3                  | "              | 48                | 93                | 42                | 62                | 50               | 80                | 95                | 120              |
| 4                  | "              | 17                | 28                | 15                | 17                | 17               | 17                | 15                | 17               |
| 5                  | "              | 3                 | 9                 | 9                 | 7                 | 13               | 13                | 13                | 9                |
| 6                  | "              | 13                | 7                 | 8                 | 9                 | 8                | 11                | 7                 | 7                |
| $\bar{x} \pm S.E.$ | "              | 42 $\pm$ 15,74    | 46,16 $\pm$ 16,35 | 30,16 $\pm$ 8,98  | 40,33 $\pm$ 14,78 | 24,16 $\pm$ 7,16 | 30,33 $\pm$ 11,90 | 39,33 $\pm$ 15,90 | 36,15 $\pm$ 13,3 |
| 1                  | 20 mg Diazepam | 72                | 62                | 130               | 101               | 73               | 69                | 58                | 62               |
| 2                  | "              | 50                | 72                | 39                | 42                | 37               | 41                | 31                | 38               |
| 3                  | "              | 28                | 45                | 32                | 81                | 40               | 47                | 43                | 32               |
| 4                  | "              | 17                | 20                | 15                | 18                | 15               | 16                | 19                | 20               |
| 5                  | "              | 24                | 25                | 36                | 36                | 36               | 37                | 37                | 32               |
| 6                  | "              | 23                | 39                | 16                | 19                | 25               | 30                | 29                | 36               |
| $\bar{x} \pm S.E.$ | "              | 36,5 $\pm$ 8,44   | 38,83 $\pm$ 6,15  | 44,66 $\pm$ 17,62 | 49,5 $\pm$ 13,96  | 37,66 $\pm$ 8,05 | 40 $\pm$ 7,27     | 36,16 $\pm$ 5,48  | 36,66 $\pm$ 5,6  |

Literaturverzeichnis

- 1.) Babka, J.C., Hager, G.W., Castell, D.O.:  
The effect of body position on lower esophageal sphincter.  
pressure.  
Amer.J.dig.Dis. 18, 441-442 (1973).
- 2.) Betarello, A., Tuttle, S.G., Grossmann, M.I.:  
Effect of autonomic drugs on gastroesophageal reflux.  
Gastroenterology 39, 340-346 (1960).
- 3.) Biancani, P., Goyal, R.K., Phillips, A., Spiro, H.M.:  
Mechanics of sphincter action.  
J.clin.Invest. 52, 2973-2978 (1973).
- 4.) Birnbaum, D., Karmeli, F., Tefera, M.:  
The effect of diazepam on human gastric secretion.  
Gut 12, 616-618 (1971).
- 5.) Boesby, S., Pederson, S.A.:  
The effect of vasopressin on resting gastroesophageal sphincter  
pressure in man.  
Scand.J.Gastroenter. 9, 587-590 (1974).
- 6.) Campbell, Mac Laurin:  
The intrinsic sphincter in the prevention of gastroesophageal  
reflux.  
Lancet 2, 801-805 (1963).
- 7.) Castell, D.O., Harris, L.D.:  
Hormonal control of gastroesophageal sphincter strength.  
New.Engl.J.of Med. 282, 886-889 (1970).
- 8.) Christensen J.:  
Pharmacologic identification of the lower esophageal sphincter.  
J.clin.Invest. 49, 681-691 (1970).
- 9.) Cohen, S., Harris, L.D.:  
Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal  
sphincter?  
New Engl.J.Med. 284, 1053-1056 (1971).

- 10.) Cohen, S.:  
Hypogastrinemia and sphincter incompetence.  
N.Engl.J.Med. 289, 215-217 (1973).
- 11.) Cohen, S., Lipshutz, W.:  
Hormonal regulation of Human esophageal sphincter competence:  
Interaction of gastrin and secretin.  
J.clin.Invest. 50, 449-454 (1971).
- 12.) Cohen, S., Snape, W.J.:  
Action of Metiamide on the lower esophageal sphincter.  
Gastroenterology 69, 911-919 (1975).
- 13.) Dennish, G.W., Castell, D.O.:  
Inhibitory effect of smoking on the lower esophageal sphincter.  
New Engl.J.Med. 284, 1136-1137 (1971).
- 14.) Dennish, G.W., Castell, D.O.:  
Coffeine and the lower esophageal sphincter.  
Amer.J.dig.Dis. 17, 993-996 (1972).
- 15.) Dilawari, J.B., Misiewicz, J.J.:  
Action of oral metoclopramide on the gastroesophageal junction  
in man.  
Gut 14, 380-382 (1973).
- 16.) Di Marino, A.J., Cohen, S.:  
The adrenergic control of the lower esophageal sphincter function.  
An experimental modell of denervation supersensitivity.  
J.clin.Invest. 52, 2264-2271 (1973).
- 17.) Dodds, W.J., Hogan, W.J., Reid, D.P., Stewart, E.T., Arndorfer, R.C.:  
A comparison between primary esophageal peristalsis following  
wet and dry swallows.  
J.App.Physio. 35, 851-857 (1973).
- 18.) Dodds, W.J., Hogan, W.J., Stef, J.J., Miller, W.N., Lydon, S.B.,  
Arndorfer, R.C.:  
A rapid pullthrough technique for mesuring lower esophageal  
sphincter pressure.  
Gastroenterology 68, 437-443 (1975).

- 19.) Dodds, W.J., Stef, J.J., Hogan, W.J.:  
Factors determining pressure measurement accuracy by intraluminal  
esophageal manometry.  
Gastroenterology 70, 117-123 (1976).
- 20.) Farrell, R.L., Castell, D.O., Mc Guigan, J.E.:  
Measurements and comparisons of lower esophageal sphincter pressures  
and serum gastrin levels in patients with gastroesophageal reflux.  
Gastroenterology 67, 415-422 (1974).
- 21.) Fisher, R.S., Malmud, L.S., Roberts, G.S., Lobis, J.F.:  
The lower esophageal sphincter as a barrier to gastroesophageal  
reflux.  
Gastroenterology 72, 19-22 (1977).
- 22.) Foerster, Ch.F., Weihrauch, T.R., Brummer, A., Vallerius, P.,  
Lehmann, H.:  
A new electronic transducer system for gastrointestinal  
pressure studies.  
Med. Progr. Technol. 4, 169-175 (1977).
- 23.) Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.:  
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie,  
1. Auflage, Wissenschaftsverlag Bibliographisches Institut  
Mannheim, 441-443, 381 (1975).
- 24.) Frank, S.A., Walker, C.O., Fordtran, J.S.:  
The effect of continuous pentagastrin infusion on lower  
esophageal sphincter pressure.  
Gastroenterology 64, 728 (1973) Abstr.
- 25.) Giles, G.R., Mason, M.C., Humphries, C., Clark, C.G.:  
Action of gastrin on the lower esophageal sphincter in man.  
Gut 10, 730-734 (1969).
- 26.) Goodman, L.S., Gilman, A.:  
The pharmacological basis of therapeutics.  
New York: The Mac Millan Company. (1975).

- 27.) Goyal, R.K., Rattan, S., Hersh, T.:  
Comparison of the effects of prostaglandins E, E<sub>2</sub> and A<sub>2</sub>  
and of hypovolumic hypotension on the lower esophageal sphincter.  
Gastroenterology 65, 608-612 (1973).
- 28.) Grossmann, M.J.:  
What is physiological?  
Gastroenterology 65, 994 (1973).
- 29.) Haefely, W., Kulcsar, A., Möhler, H., Pieri, L., Polc, P., Schaffner, R.:  
Possible involvement of GABA in the central actions of  
benzodiazepines.  
New York: Ravens Press (1975).
- 30.) Hall, A.W., Moossa, A.R., Clerk, J., Cooley, G.R., Skinner, D.B.:  
The effects of premedication drugs on the lower esophageal  
high pressure zone and reflux status of rhesus monkeys and man.  
Gut 16, 347-352 (1975).
- 31.) Higgs, R.H., Smyth, R.D., Castell, D.O.:  
Gastric alkalization. Effect on lower esophageal sphincter  
pressure and serum gastrin.  
New Engl.J.Med. 291, 486-490 (1974).
- 32.) Hogan, W.J., de Andrade, S.R.V., Winstrip, D.H.:  
Ethanol induced acute esophageal motor dysfunction.  
J.appl.Physiol. 32, 755-760 (1972).
- 33.) Jennewein, H.M., Waldeck, F., Prahl, K.:  
Zur Beeinflussung des unteren Ösophagussphinkters durch  
gastrointestinale Hormone beim Hund.  
Leber Magen Darm 2, 17-19 (1972).
- 34.) Jennewein, H.M., Waldeck, F., Siewert, R., Weiser, F., Thimm, R.:  
The interaction of glucagon and pentagastrin on the lower  
esophageal sphincter in man and dog.  
Gut 14, 861-864 (1973).

- 35.) Kaplan, S.A., Jack, M.L., Alexander, K., Weinfeld, R.E.:  
Pharmacokinetic profile of Diazepam in man following single intravenous and oral and chronic administrations.  
J. Pharmacol. Sciences 62, 1786-1796 (1973).
- 36.) Kaye, M.D., Showalter, J.P.:  
Normal deglutitive responses of the human lower esophageal sphincter.  
Gut 13, 352-360 (1972).
- 37.) Kaye, M.D., Showalter, J.P.:  
Measurement of pressure in the lower esophageal sphincter. The influence of catheter diameter.  
Amer. J. Dig. Dis. 19, 860-863 (1974).
- 38.) Khan, A.T., Crispin, J.S., Lind, J.F.:  
Effect of change of position on the function of the canine lower esophageal sphincter.  
Gastroenterology 67, 957-964 (1974).
- 39.) Kramer, Ph., Fleshler, Mc.N., Harris:  
Oesophageal sensitivity to Mecholyl in symptomatic diffuse spasm.  
Gut 8, 120 (1967).
- 40.) Krasilschukov, K.B., Groismann, S.D.:  
Effect of Metoclopramide on motor function of the oesophagus and the cardiac sphincter.  
Bulletin of experimental Biology and Medicine 80, 1054 ff. (1975).
- 41.) Kuschinsky, G., Lüllmann, H.:  
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 5. Auflage,  
Georg-Thieme Verlag Stuttgart, 157-159 (1974).
- 42.) Lind, J.F., Crispin, J.S., Mc Iver, D.K.:  
The effect of atropine on the gastroesophageal sphincter.  
Canad. J. Physiol. Pharmacol. 46, 233-238 (1967).
- 43.) Lind, J.F., Warrian, W.G., Wankling, W.J.:  
Responses of the gastroesophageal junctional zone to increases in abdominal pressure.  
Canad. J. Surg. 9, 32-38 (1966).

- 44.) Lipshutz, W., Cohen, S.:  
Physiological determinants of lower sphincter function.  
Gastroenterology 61, 16-24 (1971).
- 45.) Lipshutz, W.H., Gaskins, R.D., Lukash, W.M., Sode, J.:  
Pathogenesis of lower esophageal sphincter incompetence.  
New Engl.J.Med. 289, 182-184 (1973).
- 46.) Nagler, R., Spiro, H.M.:  
Serial esophageal motility studies in asymptomatic young  
subjects.  
Gastroenterology 41, 371-379 (1961).
- 47.) Niemann, H., Jacob, G.:  
Die Testung von Spasmolytika mittels der Ösophagusmanometrie  
beim Menschen.  
Arzneimittelforschung Jahrgang 21, No 8 (1971).
- 48.) Nikoomanesh, P., Wells, D., Schuster, M.M.:  
Biofeedback control of the lower esophageal sphincter contraction.  
Clin.Res. 21, 521 (1973).
- 49.) Fattrick, F.G.:  
Investigations of gastroesophageal reflux in various positions  
with a two lumen pH-elektrode.  
Gut 11, 659-667 (1970).
- 50.) Pole, P., Möhler, H., Haefely, W.:  
The effect of Diazepam on spinal cord activities: Possible  
Sites and Mechanisms of Action.  
Naunyn Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 284, 319-337 (1974).
- 51.) Pope, Ch.E.:  
A dynamic test of sphincter strength: its application to the  
lower esophageal sphincter.  
Gastroenterology 52, 779-786 (1967).
- 52.) Rattan, S., Goyal, R.K.:  
Neuronal control of the lower esophageal sphincter.  
J.clin.Invest. 54, 899-906 (1974).

- 53.) Rattan, S., Goyal, D.K.:  
The effect of Nicotine on the lower esophageal sphincter.  
Gastroenterology 69, 154-159 (1975).
- 54.) Roberts, D.M., Oldrey, T.B.N.:  
The effect of diazepam on pentagastrin - stimulated and  
nocturnal (sleeping) gastric secretion in man.  
Am.J.Gastroenterology 63, 396-399 (1975).
- 55.) Schwarz, M.A., Koechlin, B.A., Postma, E., Palmer, S., Krol, G.:  
Metabolism of Diazepam in Rat, Dog and Man.  
J.Pharmacol.exp.Ther. 149, 423-435 (1965).
- 56.) Siewert, R., Blum, A.L., Waldeck, F.:  
Funktionsstörungen der Speiseröhre.  
1.Auflage, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1976).
- 57.) Siegrist, P.W., Krejs, G.J., Blum, A.L.:  
Symptomatik der gastroösophagealen Reflux-Krankheit.  
Dtsch.med.Wschr. 99, 2088-2094 (1974).
- 58.) Smiddy, F.G., Atkinson, M.:  
Mechanisms preventing gastroesophageal reflux in the dog.  
Brit.J.Surg. 47, 680-687 (1960).
- 59.) Skinner, B.D., Camp, Th.F.:  
Relation of esophageal to lower esophageal sphincter pressures  
decreased by atropine.  
Gastroenterology 54, (1968).
- 60.) Texter, E.C., Smith, H.W., Moeller, H.C., Barborka, C.J.:  
Intraluminal pressures from the upper gastrointestinal tract.  
Gastroenterology 32, 1013-1024 (1957).
- 61.) Van der Kleijn, E., Van Rossum, J.M., Muskens, E.T.J.M.,  
Rijntjes, N.V.M.:  
Pharmacokinetics of Diazepam in Dogs, Mice and Humans.  
Acta pharmacol. 29, Suppl. 3, 109-127 (1971).

- 62.) Van der Kleijn, E.:  
Kinetics of distribution and metabolism of Diazepam in  
Animals and Humans.  
Arch.int.Pharmacodyn. 182, 433-436 (1969).
- 63.) Waldeck, F., Jennewein, H.M., Graubner, P.:  
Methodische Untersuchungen zur Druckmessung im Ösophagus.  
Leber Magen Darm 2, 14-16 (1972).
- 64.) Waldeck, F., Jennewein, H.M., Siewert.:  
The continuous withdrawal method for quantitative analysis of  
the lower esophageal sphincter in humans.  
Europ.J.Clin.Invest. 3, 331-337 (1973).
- 65.) Waldeck, F.:  
A new procedure for functional analysis of the lower  
esophageal sphincter pressure.  
Pflügers Arch.ges.Physiol. 335, 74-84 (1972).
- 66.) Weihrauch, T.R., Förster, Ch.F., Hohle, K.A., Seitz, W.:  
Intraluminale Druckmessung mit einem neuen elektronischen  
Meßwertwandler.  
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 82, 989-991 (1976).
- 67.) Weihrauch, T.R., Förster, Ch.F.:  
A new transducer system for intraluminal esophageal manometry  
(Abstr.):  
Gastroenterology 72, 1147 (1977).
- 68.) Wienbeck, M.:  
The present status of esophageal manometry. :  
Acta Hepatogastroenterol. 23, 59-67 (1976).
- 69.) Winans, C.S., Harris, L.D.:  
Quantitation of lower esophageal sphincter competence.  
Gastroenterology 52, 773-778 (1967).

70.) Winans, C.S.:

Alteration of lower esophageal sphincter characteristics with respiration and proximal esophageal ballon distension.

Gastroenterology 62, 380-388 (1972).

## LEBENS LAUF

Am 27. Jan. 1953 wurde ich, Heinz Alpers, in Bad Dürkheim als Sohn des Hinrich Alpers und seiner Frau Esther geb. Gregorius geboren.

In Bad Dürkheim besuchte ich von 1959 bis 1964 zunächst die Grundschule und dann das Neusprachliche Gymnasium Bad Dürkheim, welches ich am 19. Mai 1972 mit der Reifeprüfung abschloß. Danach wurde ich im Oktober 1972 zum Wehrdienst nach Wetzlar einberufen. Dort wurde ich aber wegen Aufnahme des Medizinstudiums im April 1973 vorzeitig entlassen.

Im Sommersemester 1973 begann ich an der Johannes Gutenberg Universität Mainz das Studium der Human-Medizin.

Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 21.3.75. Den 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung legte ich am 30.3.1976 ab, den 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestand ich am 17.3.1978 in Mainz.

Im Wintersemester 1977/78 begann ich zusätzlich mit dem Studium der Psychologie.

Seit dem 17. April 1978 bin ich im Rahmen meines Praktischen Jahres an den Städt. Krankenanstalten Wiesbaden in dem Wahlfach Pädiatrie tätig.









